Lane Medical Library

Zum Behandlungserfolg und zur Behandlungsaussicht der hyperchromen Anämien

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinz Bräuninger
aus München

München 1935

Buchdruckerei L. Mößl, Inhaber: Fritz & Joseph Voglrieder, München, Hermann Linggstr. 12

Zum Behandlungserfolg und zur Behandlungsaussicht der hyperchromen Anämien

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinz Bräuninger
aus München

München 1935

Buchdruckerei L. Mößl, Inhaber: Fritz & Joseph Voglrieder, München, Hermann Linggstr. 12

MEINEN ELTERN

Zum Behandlungserfolg und zur Behandlungsaussicht der hyperchromen Anämien.

Unter den verschiedenen Formen der Anämien beanspruchten die hyperchromen Anämien schon immer das größte Interesse, besonders in therapeutischer Hinsicht. Der Symptomenkomplex der echten, kryptogenetischen Biermerschen Anämie ist heute von Naegeli fest umrissen. Ihr Hauptmerkmal ist der hyperchrome Charakter. Aber nicht jede hyperchrome Anämie ist eine echte Perniciosa. Das Symptom der Beeinflußbarkeit durch Leber dürfte jedoch allen gemein sein. Eine Veröffentlichung unseres relativ großen Materials erscheint mir gerechtfertigt einerseits wegen der guten Heilerfolge unserer seit eineinhalb Jahren einheitlich gefaßten Therapie, andererseits wegen den Erfahrungen, die ich bei Erforschung der Behandlung außerhalb des Krankenhauses sammeln konnte. Vor Einführung der Lebertherapie durch Minot und Murphy standen in der Behandlung der Perniciösen Anämie nur jene Mittel zur Verfügung, die in ihrer Wirkung auf die übrigen Anämien erprobt waren. In der Lebertherapie fand man jene ersehnte Hilfe, die der bösartigen Blutarmut ihre Schrecken nehmen sollte. Die Erwartungen wurden nicht enttäuscht. Die Perniciöse Anämie hat aufgehört eine absolut tödliche Erkrankung zu sein. Die Applikationsformen der Leberbehandlung haben sich in den letzten Jahren verschiedentlich geändert. Heute ist die Injektionsbehandlung mit Leberextrakten Allgemeingut geworden.

Bevor ich auf das eigentliche Thema der Arbeit eingehe, will ich die Fälle, an denen die Beobachtungen gemacht wurden, in ihrem klinischen Bild anführen.

Seit eineinhalb Jahren kamen 46 hyperchrome Anämien zur Beobachtung, von denen 24 zum Bilde der Addison-Biermerschen Anämie gehören. Wenn auch nur einige in das enggefaßte

Bild Nägelis passen, dessen Grundsätzen wir bei der Diagnosenstellung an und für sich folgen, so sollen sie doch der Einfachheit und Einheitlichkeit wegen unter dieser Diagnose abgehandelt werden.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Auftreten der Krankheit nach Alter und Geschlecht.

Tabelle I.

Alter	Tabl.	Männer	Frauen
20—30	—	—	—
30—40	1	—	1
40—50	4	1	3
50—60	6	1	5
60—70	9	2	7
über 70	4	2	2
	24	6	18

Man sieht, daß das fünfte bis siebte Jahrzehnt vorwiegend betroffen ist. Auffallend bevorzugt ist das weibliche Geschlecht. Dieses Ergebnis ist übereinstimmend mit anderen Statistiken, steht aber in schroffem Gegensatz zu einer jüngst aus der Medizinischen Klinik Münster erschienenen (Lepper), die den Prozentsatz der Männer mit 70 % (bezogen auf die Gesamtzahl der Perniciosafälle) angibt. Es ist nach meiner Ansicht nicht angängig, in dieser Hinsicht jetzt eine Norm aufstellen zu wollen; vielleicht bringen spätere Forschungen über Vererbung, Ätiologie und Pathologie eine Klärung. Die hohe Zahl unserer Beobachtungen spricht in dem Sinne vieler Forscher, die von einem gehäuften Auftreten der Perniciösen Anämie sprechen. Eine deutliche Zunahme der Fälle konnte nach dem Krieg beobachtet werden (Schilling). Vergleiche mit den Statistiken neutraler Länder, außerdem das Fehlen einer einseitigen Zunahme bei Männern spricht gegen die Bedeutung direkter Kriegseinflüsse. Die Jahre 1925 bis 1931 brachten ein Absinken der Perniciösen Anämie, seit 1931 wird ein erneutes Ansteigen festgestellt. Seit Einführung der Lebertherapie, besonders der injizierbaren Extrakte, wird in erhöhtem Maße auf die Bedeutung der Erkrankung hingewiesen, sodaß wohl häufigere Diagnosen der Grund dieser Zunahme sein dürften. Geographische und klimatische Einflüsse ließen sich in keinem Falle nachweisen.

Die Einlieferungen in den Monaten März bis Juni halten denen sämtlicher anderer Monate die Wage. Ich glaube an die Möglichkeit, daß die biologischen, hormonalen Frühjahrskrisen mitbestimmend auf den Ausbruch einer Perniciösen Anämie oder auf die Verschlechterung einer schon bestehenden Perniciösen Anämie einwirken können, zumal sich verschiedene Ätiologieforschungen auf diesem Gebiete bewegen. Ich sah bei unseren Kranken keine Bevorzugung bestimmter Volksschichten, 5 Fällen der Privatstation stehen 19 Fälle der Gesamtstation gegenüber, die sich gleichmäßig auf die 7 Stationen verteilen. Berufliche Einflüsse könnten in keinem Falle nachgewiesen werden. Bei 2 Kranken wurde eine Lues festgestellt, eine echte luische Perniciosa (Naegeli) kam nicht zur Beobachtung. Über Botriocephalus latus fehlte uns in diesem Jahr eine Beobachtungsmöglichkeit, ich konnte jedoch bei einer Kranken mit Botriocephalus, die vor vier Jahren in stationärer Behandlung stand, keinerlei Zeichen einer Perniciösen Anämie finden. 2 Kranke mit Taenia solium, 1 Kranker mit Taenia saginata zeigten eine geringgradige hypochrome Anämie mit Eosinophilie. Auch bei den anderen Wurmerkrankungen der letzten Jahre konnte ich keine hyperchrome Anämie oder klinische Zeichen einer perniciösen Anämie finden. Eine hyperchrome Anämie bei Bleivergiftung und Magencarcinom, deren ursächlicher Einfluß ja ohnehin umstritten ist, außerdem bei Gravidität ließ sich bei keinem Kranken nachweisen.

Die erste zusammenfassende Arbeit über das Vererbungsproblem bei der Perniciösen Anämie (Schaumann) stellt die Konstitution als Erbanlage in den Vordergrund; die Krankheit selbst sei durch exogene Faktoren ausgelöst. Schon lange vorher hatten Bramwell und Cabot auf das familiäre Vorkommen bei einzelnen Fällen hingewiesen. Wenn auch Tscherung u. a. das familiäre Auftreten aus Umweltsbedingungen zu erklären suchten oder Neuburger es für zufällig und nicht gesetzmäßig beweisbar betrachtet, so wurden doch in letzter Zeit viele Stimmen laut, die an großem Material familiärer Fälle, teils in Generationen für den Einfluß einer Erbanlage eintreten (Schaumann u. a.). Naegeli schätzt das familiäre Vorkommen auf 8%. Die Schwierigkeiten, die sich einer exakten Forschung in diesem Punkt in den Weg stellen, sind sehr viele (Frank). Die Perniciöse Anämie ist einmal trotz ihrer Häufung in den beiden letzten Jahrzehnten eine seltene Erkrankung, infolgedessen wenig gekannt, in ihrer Symptomatik noch unbestimmt und vielerlei Deutungen ausgesetzt. Erschwerend kommen noch hinzu das späte Manifestationsalter und die Häufigkeit der Fehldiagnose. Wilkinson und Brockbank fassen in ihrer Sammelkasuistik sämtliche Fälle der Weltliteratur zusammen.

28 Fälle, bei denen Brüder oder Schwestern auch an Perniciöser Anämie litten, darunter 7 mal 3 Geschwister, 1 mal 4 Geschwister.

28 Familien, in denen Eltern und Kinder an Perniciöser Anämie litten, darunter 2 mal 13 Mitglieder, 4 mal 4 Mitglieder, Eltern und drei Kinder.

31 Fälle, in denen mehrere Blutsverwandte, die oben nicht angeführt sind, an Perniciöser Anämie litten bis zu 13 Personen. — 5 mal 3 Generationen, 1 mal 4 Generationen.

Außerdem noch 40 Fälle, bei denen in der Literatur genaue Angaben nicht gemacht werden. Frank glaubt, der Fehler dieser Sammelkasuistik liegt in der Verwendung unsicherer anamnestischer Angaben und das mit Recht, denn man verfällt beim Aufsuchen brauchbarer Anhaltspunkte nur zu leicht dem Fehler, zweifelhafte Angaben zu verwerten. Aus der Literatur der letzten Jahre sollen noch 2 Fälle erwähnt werden. Horsters und Krohn beschrieben einen Fall, bei dem eine Vererbung von der Mutter auf den Sohn, gebunden innerhalb der Blutgruppe A, vorliegt und ferner neben diesen klinisch manifesten Fällen von Perniciöser Anämie bei sämtlichen übrigen Mitgliedern der Familie mit der Blutgruppe A ein hyperchromanämisches Blutbild besteht. Die andere Beobachtung (Frank) umfaßt einige Zwillingsbrüder, die in einem Zeitraum von eineinhalb Jahren beide an Perniciöser Anämie erkrankten. Von unseren Kranken geben zwei an, daß ein Bruder an Magenkrebs mit Blutarmut, im anderen Falle die Mutter an einem Magenleiden gestorben seien. Eine Kranke, die wegen einer hypochromen Anämie bei Achlorhydrie stationär behandelt wurde, gibt ebenfalls an, daß die Mutter an einem Magenleiden gestorben sei. Nähere Mitteilungen oder sichere Aussagen über das Vorliegen einer Perniciösen Anämie waren trotz genauer Nachforschung in keinem Falle zu erlangen. Wir können lediglich familiäres Vorkommen von organischen oder funktionellen Magenstörungen feststellen, — ohne Nachweis einer Perniciösen Anämie in der Familie oder weiteren Verwandtschaft — und dieses Ergebnis vorsichtig im Sinne Meulengrachts werten, der (mit anderen) die Achylie neben einem spezifischen Faktor (antianämisches Prinzip) als Erbanlage betrachtet.

Subjektiv standen im Vordergrund der Beschwerden: Appetitlosigkeit, allgemeine Schwäche und Mattigkeit, Kopfschmerzen, Herzklopfen bei geringer Anstrengung, Neigung zu Nasenbluten, Schwindelgefühl, Kribbeln in den Fingern und Zehen, bei der Hälfte der Kranken Zungenbrennen.

Die folgende Tabelle zeigt den Blutstatus unserer Kranken bei Krankenhausaufnahme.

Tabelle II.

Nr.	Name	Hb.	Ery.	F. J.	Leuko	Seg	St.	Ly.	Eos.	Mon.	Mast	Poik	Anie.	Poly-chr.	Meg. cyt.	Meag. bl.	Normo-bl.	Über-segm.
1	B. F.	54	2,2	1,2	4300	60	—	39	1	—	—	+	+	+	+	—	+	+
2	v.L. A.	46	1,9	1,2	3000	46	—	48	6	—	—	+	+	+	+	—	—	—
3	D. X	55	1,96	1,4	3600	57	6	25	6	4	2	+	+	+	+	—	—	—
4	E. J.	45	1,6	1,4	3650	60	—	37	3	—	—	+	+	+	+	—	+	+
5	P. A.	38	1,9	1,0	1400	62	1	35	2	—	—	+	+	+	+	—	+	—
6	W. J.	49	2,10	1,16	4300	60	—	37	2	—	1	+	+	+	+	—	+	+
7	W. J.	15	0,4 M	1,8	1350	39	—	61	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
8	M. M.	37	1,41	1,3	7800	71	6	17	1	3	2	+	+	+	+	—	+	—
9	K A	35	1,4	1,2	3200	55	2	38	—	4	1	+	+	+	—	—	+	—
10	S. K.	41	2,0	1,0	4400	85	2	10	2	1	—	+	+	+	—	—	+	—
11	B. K.	35	0,95	1,8	2000	42	1	53	2	2	—	+	+	+	+	—	+	+
12	M. K.	30	1,10	1,3	5150	69		30	1	—	—	+	+	+	+	—	+	+
13	B. A	30	1,0	1,5	2500	56		36	2	6	—	+	+	+	—	—	+	—
14	L. M.	41	1,5	1,4	4100	72		26	—	2	—	+	+	+	+	+	+	+
15	K. E.	49	1,9	1,29	4000	68		23	4	4	—	+	+	+	+	+	+	+
16	H. E.	35	1,5	1,1	1400	42	2	48	—	8	—	+	+	+	—	—	—	+
17	K. Th.	46	1,7	1,3	5000	56	—	31	2	8	1	+	+	+	+	+	—	+
18	K. M.	52	2,9	1,0	5400	51	1	37	4	6	1	+	+	+	+	+	—	+
19	F. N.	35	1,06	1,7	1750	40	2	58	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—
20	K. L.	29	1.37	1,1	3250	46	—	54	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—
21	P. M.	29	1.4	1,1	2350	63	7	26	2	—	2	+	+	+	—	—	—	—
22	A. M.	32	1,2	1,29	4000	58	1	39	—	1	1	+	+	+	+	—	—	—
23	B. M.	34	1,2	1,5	4100	62	4	28	1	3	2	+	+	+	+	—	—	—
24	P. A.	24	1,2	1.0	7500	30	—	65	2	2	1	+	+	+	—	—	—	—

Bezüglich des Färbeindex sehen wir die Forderungen Naegelis erfüllt. Alle Kranken zeigen in ihrem Blute einen Färbeindex über 1.66, 7% zeigen Megalocytose, 83,3% Leukopenie, 75% Lymphocytose.

An dieser Stelle will ich eine kurze Darstellung unserer hämatologischen Untersuchungsmethoden einfügen. Wir finden in der Literatur oft subjektive Angaben über Blutbestandteile, die auf dem Vergleichsweg mit anderen Bildern entstanden sind und dann leicht zu Fehlschlüssen führen können. Ein „großer Blutstatus" (Schulten) umfaßt neben dem üblichen Blutstatus (Hb, Erythrocyten, F. I., Leukocyten, Differentialbild) in jedem Falle noch Gesamt- und Einzelvolumen, HB-Konzentration, Durchmesser, Anisocytose, Ovalität, Thrombocyten, Reticulocyten. Da diese ausführlichen Untersuchungen in einem Krankenhaus nicht durchgeführt werden können, beschränken wir uns auf den kleinen Blutstatus und verzichten bewußt auf die objektive Volumenmessung etc.

Ergänzend führen wir noch Reticulocytenzählung durch neben Bestimmung des Bilirubins im Blut und der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Hämoglobin bestimmen wir colorimetrisch nach Autenried-Königsberger. Doppelbestimmungen und Verwendung doppelter Blutmengen bei sehr niedrigen Hb-Werten sorgen dafür, daß Fehler sehr gering bleiben. Die Zählung von Erythrocyten und Leukocyten erfolgt in der allgemein gültigen Art. Verwendet wurde der Mittelwert nach Doppelbestimmung und wiederholter Prüfung. Durch diese genauesten Prüfungen sind wir in der Lage, bei Färbeindices, die nur wenig über 1 liegen, irgendwelche Zweifel an der Richtigkeit der Werte auszuschließen. Die Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen erfolgt nach Westergreen, die Bestimmung des Bilirubins im Blut nach Hijmans van den Berg im chemischen Laboratorium unseres Hauses.

Bei 91% unserer Kranken fand sich eine histaminrefraktäre Achylie des Magens (Bestätigung durch fraktionierte Magenausheberung nach Probetrunk von 5% Alkohol). Die Defizitwerte bewegten sich zwischen — 5 und — 40. Die Mittelwerte lagen bei — 15. Die Gesamtsäurewerte lagen nur wenig über 0, meist zwischen + 3 und + 15. Der Nüchterninhalt war meist sehr gering. Nie fehlten Schleimbeimengungen und eine kurze Entleerungszeit. Die übrigen Kranken (9%) zeigten Fehlen der freien Salzsäure bei erhaltener peptischer Wirkung. Diese Befunde stimmen weitgehend mit den zahlreichen Veröffentlichungen über die Magensekretion bei Perniciöser Anämie überein (Wilkinson u. a.). Die Achylie in Verbindung mit den typischen Blutveränderungen ist als pathognomonisch anzusehen. Hunter'sche Glossitis und ihre Folgestadien war bei der Hälfte der Kranken vertreten.

Bemerkenswert ist noch — analog anderer Beobachtungen — wie häufig Magen-Darm-Beschwerden dem Manifestwerden der Perniciösen Anämie vorausgingen. Die Zeiten schwanken zwischen 3 und 15 Jahren. Eine Ruhrerkrankung, die nach Scheidel in etwa 23 % zu einer dauernden Achylie des Magens führt, konnten wir bei keinem Kranken nachweisen. Ebenso fehlt uns die Beurteilungsmöglichkeit eines ätiologischen Zusammenhangs zwischen Darmstenosen und Perniciöser Anämie. Eine agastrische Anämie (Morawitz) fand sich nicht unter den für diese Arbeit durchgesehenen Fällen. Funiculäre Symptome fanden sich bei zwei Drittel aller aufgenommenen Kranken. Im Vordergrund standen Paraesthesien an den Extremitäten, Oberflächen- und Tiefensensibilitätsstörungen, abgeschwächte Patellar- und Achillessehnenreflexe, weniger häufig völliges Fehlen der Reflexe, positiver Babinski, Spasmen der Extremitäten, Koordinationsstörungen, positiver Romberg, sensorische Paraesthesien (Geschmacksstörung). Joung fand unter 500 Perniciosakranken bei nur 20 % Läsionen des Zentralnervensystems. Vorherrschend Paraesthesien, die neben Gürtelgefühl in der Abdominalgegend sehr früh auftreten können und nach Curschmann dem Manifestwerden der Blutveränderungen sogar um Jahre vorausgehen können. Einige amerikanische Autoren (Hurst u. a.) behaupten, ohne Perniciosa gäbe es keine funiculäre Spinalerkrankung. Demgegenüber stehen einwandfreie Feststellungen von funiculären Myelosen bei Anämien aller Art. Neben echter Biermer'scher Anämie, hyperchromen Anämien bekannter Ätiologie können auch Leukämien Symptome einer funiculären Spinalerkrankung zeigen. Außer bei Blutkrankheiten wurden sie bei Vergiftungen, Sepsis, Carcinose, Scorbut, Sprue, Pellagra und Hungerödem gefunden. Die Entstehung der funiculären Spinalerkrankung bei Perniciöser Anämie ist genau so unbekannt wie die Entstehung der Perniciösen Anämie an sich. Die Gifttheorie, die Mangeltheorie, die Hervorhebung konstitutioneller oder bakterieller Vorgänge, die Auffassung der Perniciösen Anämie als eine endokrine Störung oder als Avitaminose trennen die Forscher in mehrere Lager. Die Rückenmarksstörungen bei Perniciöser Anämie faßt Bremer als eine besondere Form der Schädigungen des nervösen Parenchyms auf, wie wir sie bei Zehrkrankheiten annehmen. Für einen Teil der Fälle nimmt Bremer eine toxische Ätiologie an. Er stellt sich die Entwicklung des perniciösen Geschehens als auf parallelen Gleisen laufende Störungen im Bereich des Intestinums (Achylie), der Hämatopoese und des nervösen und psychischen Geschehens vor. Die Blutkatastrophe könne von vorneherein das Bild beherrschen, sie könne auch verzögert werden oder ausbleiben, dann beherrschen nervöse Erscheinungen das Bild. Es können auch psychotische Bilder gleich im Vordergrund

stehen, während Störungen der Blutbildung sowie die funiculäre Spinalerkrankung das Finale darstellen. Diese „Dissociation der Symptome" läßt Morawitz glauben, daß nicht das Fehlen des für die Blutreifung notwendigen Faktors, sondern ein Mangel anderer Art die Nervenstörung bedinge, daß also die Ursachen der anämischen und neurologischen Störungen verschieden seien. Auf Grund unserer eigenen Beobachtungen kann ich dieser Auffassung nur zustimmen. Wir kennen an unserem Hause Kranke, die nach einigen Remissionen ohne Zeichen einer funiculären Spinalerkrankung waren, andere wieder, die beim ersten Auftreten ihrer Perniciösen Anämie mehr oder minder schwere Symptome von seiten des Nervensystems zeigten wobei sich allerdings kaum entscheiden läßt, ob diese den Blutveränderungen voraus oder parallel gegangen sind.

Neuralgien, Sprachstörungen, Nystagmus, Herpes (Joung) kamen bei unseren Kranken nicht zur Beobachtung. Im psychischen Bild traten vereinzelt Abweichungen hervor. Bei einem Kranken konnten wir starke Affektlabilität, Reizbarkeit, Streitsucht mit mangelnder Krankheitseinsicht beobachten, bei einem anderen, der in schwerstem Zustand eingeliefert wurde, Erschöpfungsdelirien und Halluzinationen. Ein dritter Kranker, der siebenmal in stationärer Behandlung war, war ein willensschwacher, hemmungsloser, dem Trunk ergebener, krimineller Mensch, der nach vierjähriger Krankheitsdauer bei uns ad exitum kam, nachdem er sich außerhalb des Hauses nie einer Behandlung unterzog. Braun schildert Psychosen, die zu einem gewissen Teil charakteristisch für die Perniciöse Anämie zu sein scheinen: lang hingezogene depressive und paranoide Zustände, die gelegentlich von halluzinatorischen Erregungen und Angstparoxysmen unterbrochen werden. Charakteristisch sei, daß Wahnideen und Halluzinationen gerne an die spinal bedingten Sensibilitätsstörungen anknüpfen. Die meisten psychischen Störungen bei perniciöser Anämie seien aber völlig uncharakteristisch und einander nicht gleichwertig. Es handelt sich um psychogene und leichtere toxisch bedingte Störungen. Da diese Beobachtungen erst jüngeren Datums sind, fehlt uns in diesem Punkt eine größere Übersicht, um klare, typische Bilder als Norm aufzustellen. Die Beobachtungen beschränken sich bis jetzt meist auf Einzelfälle.

Bei der Mehrzahl der unkomplizierten Perniciosa-Fälle bestanden geringe subfebrile Temperaturen, bei einzelnen vergrößertes Morgen-Abend-Intervall. Die Blutdruckwerte waren meist erniedrigt in einem Fall 75 R. R. Maximum, bei Verkleinerung der Amplitude. Bei zwei Kranken bestand ein labiler Hochdruck.

Die mittlere Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergreen war meist etwas erhöht, in einem Fall 153 mm in der Stunde bei

einem Hämoglobininhalt von 30 % und 1,3 Millionen Erythrocyten. Eine Kranke zeigte perivaskuläre Retinablutungen, eine andere hatte häufig Nasenblutungen ohne krankhaften Organbefund. Sonstige Zeichen einer hämorrhagischen Diathese waren nie festzustellen.

Die Mehrzahl der Kranken kam untergewichtig zur Aufnahme, was wohl auf mangelnde Nahrungsaufnahme infolge der Verdauungsstörungen und ihrer Folgen zurückzuführen ist. Die Untersuchung ergab ferner bei der Hälfte der Kranken ein systolisches Geräusch über der Herzspitze ohne Anhaltspunkt für eine Klappenläsion oder eine muskuläre Herzschädigung. Zweimal lag Atherosklerose vor, einmal Aortenlues, viermal muskuläre Herzschädigung (Sklerose), zweimal Mitralinsuffizienz. Außer Stauungszeichen bei drei Herzkranken und einem Fall von Bronchialasthma konnte nie ein pathologischer Lungenbefund erhoben werden. Auffallend ist das in letzter Zeit viel häufiger beobachtete Auftreten von Perniciösen Anämien ohne Leber- und Milzschwellung, die Naegeli bei einer echten Perniciosa verlangt. Bei drei Kranken (ohne Komplikationen) waren Leber und Milz perkutorisch und palpatorisch vergrößert, derb, druckschmerzhaft. Bei zwei Kranken bestand nur Milzschwellung ohne Leberschwellung — viermal konnte man die Leber vergrößert feststellen, wobei hiezu zu bemerken ist, daß es sich bei zwei Kranken sicher um eine Stauungsleber bei Vorhandensein mehrerer Stauungszeichen gehandelt hat. Nach Morawitz besteht in etwa der Hälfte der Fälle eine mäßige Milzschwellung, die Angaben über die Häufigkeit einer Leberschwellung sind schwankend.

Urobilinogen und Urobilin waren bei unbehandelten Perniciös-Anämischen mehr oder weniger reichlich, die Bilirubinserumwerte mehrfach erhöht als Zeichen vermehrter Hämolyse.

Die Gesichtsfarbe war bei den meisten Kranken gelblich-blaß, an den Skleren leichter Ikterus mit Blässe der Lippen. Der Gesichtsausdruck müde, schlaff, der Allgemeinzustand in den meisten Fällen ziemlich schlecht.

Das Vorherrschen eines bestimmten Konstitutionstyps konnten wir nicht beobachten. Curschmann sah hauptsächlich kräftige Menschen an Perniciöser Anämie erkrankt. Wir sahen ausgesprochene Pykniker und Astheniker mit einer Perniciösen Anämie, auch im Verlauf der Erkrankung fiel uns nie eine vielleicht durch den Konstitutionstyp bedingte Eigenart auf.

Über den Verlauf der Perniciösen Anämie bei Jugendlichen fehlt uns eigene Erfahrung, da unsere Kranken hauptsächlich dem vierten bis siebten Dezenium angehören (siehe Tabelle). Binswanger glaubte, daß relativ junge Perniciosakranke eher zu

einem akuten und progredienten Verlauf neigen als ältere. Scheidel erwähnt einen Achtzehnjährigen, der nach fünf Wochen dauerndem akuten Verlauf ad exitum kam. Die Diagnose wurde durch die Sektion bestätigt.

Neuerdings wird den pathologischen bakteriellen Vorgängen im Duodenum erneut starke Beachtung geschenkt, nachdem Seyderhelm schon vor Jahren bei seinen Studien über die Ätiologie der Perniciösen Anämie darauf aufmerksam gemacht hat. Nicht allzu selten finden wir ja bei Perniciosa-Kranken Coli-Infekte, die sich außerhalb des Verdauungssystems abspielen und somit einen Schluß auf die gesteigerten abnormen bakteriellen Verhältnisse zulassen. Wir konnten eine Kranke mit einer schweren Coli-Cysto-Pyelitis beobachten die — neben der Lebertherapie typisch behandelt — parallel der Besserung des Blutstatus und des Allgemeinbefindens zum Ausheilen kam. Bei dieser Kranken war der Coli-Infekt der Harnwege dem Auftreten der Blutveränderung vorausgegangen.

Bakteriologische Untersuchungen über den Coli-Gehalt des Duodenalsaftes wurden in unserem Hause nicht durchgeführt, da wir diese Untersuchungen nur für Forschungsinstitute an den Universitätskliniken geeignet halten. Wenn auch die Forderung dieser Untersuchungen von verschiedenen Forschern (Reimann, Sinek) im Hinblick auf die Durchführung einer zielbewußten Therapie erhoben werde, so überschreiten sie doch den Rahmen eines Krankenhausbetriebes.

Zum Abschluß dieses Kapitels möchte ich noch kurz über zwei Kranke berichten, die infolge einer schweren, zur Perniciösen Anämie tretenden Komplikation, ad exitum kamen. Bei der einen handelte es sich um eine hyperchrome Anämie mit nur geringer qualitativer Veränderung des Blutbildes, ohne typisches weißes Blutbild aber mit Achylie und fehlenden Patellarreflexen. Die Kranke starb an einer Allgemeininfektion, deren wahrscheinliche Ursache im Pfortadergebiet lag. Die zweite Kranke bot das typische Bild einer echten Perniciosa: Hämoglobin 40%, Erythrocyten 35%; Fehlen der Eosinophilen; Poikilocytose, Polychromasie, Anisocytose, Megalocyten, 1 Myelocyt. Blasses Gesicht, leicht ikterisch, Hunterzunge, Leber- und Milzschwellung, Klopfempfindlichkeit der langen Röhrenknochen und des Sternums. Von einer Untersuchung des Magensaftes wurde wegen der Schwere des Krankheitsbildes Abstand genommen. Wir durften aber aus den anamnestischen Angaben der Patientin mit großer Wahrscheinlichkeit eine Achylie annehmen. Zu dieser echten Perniciösen Anämie trat nun eine Allgemeininfektion — ausgelöst durch eine ausgedehnte Thrombophlebitis — der die Kranke in kurzer Zeit erlag. In beiden Fällen traf eine Infektion auf einen schwer geschädigten Organis-

mus, der nicht mehr über die notwendige Widerstandskraft verfügte. Wir konnten zwar in dem einen Fall unter energischer Campolontherapie ein Ansprechen aus den erhöhten Reticulocytenwerten feststellen. Aber schließlich kam es doch zum Zusammenbruch. Waltenhöfer, Plenge und Neuburger veröffentlichten im Jahr 1928 einen Fall von Biermer'scher Anämie, der unter dem Bilde der Leberinsuffizienz (Staphylokokkeninfektion vom Darm aus) starb. Sie betonen dabei, daß exogene Infekte, die vielseitig in der Lokalisation auftreten können, für die Prognose des Morbus Biermer von großer Bedeutung sind. Die gleiche Anschauung vertreten Schilling und Seyderhelm. Diese Infekte werden vor allem für das Auftreten von Recidiven verantwortlich gemacht. Unsere Kranken erlagen dem Infekt als solchem. Es ist nicht verwunderlich, wenn ein Organismus, dessen Blut als Hauptträger der Abwehrreaktionen schwer geschädigt ist, bei solchen Insulten versagt.

Die im letzten Abschnitt dargestellten Fälle gehören in den Formenkreis der Biermer'schen Anämie. Die übrigen 21 Fälle von hyperchromer Anämie verteilen sich auf verschiedene Erkrankungen. Angeregt durch die Beobachtungen von Fellinger und Klima untersuchte ich die seit 1930 in unserem Hause aufgenommenen Fälle von Lebercirrhose (47 Kranke), meist vom Typus Laennec, und konnte feststellen, daß 9 Kranke eine ausgesprochene hyperchrome Anämie zeigten neben mehreren mit hypochromer (Blutungs-) Anämie. Zu dem hyperchromen Charakter des Blutbildes kam eine Leukopenie mit Lymphocytose. Bei 2 Kranken zeigte der Ausstrich Polychromasie und Anisocytose ohne Poikilocytose, es bestand ferner bei diesen Kranken eine Anacidität des Magens. Diese Befunde zeigen eine gewisse Ähnlichkeit mit der Biermer'schen Anämie. Ich kann also die Angaben von Fellinger und Klima, denen vor vielen Jahren Beobachtungen von Gamma, Perrin u. a. vorausgingen, bestätigen. Neuburger kommt auf Grund seiner Beobachtungen von hyperchromen Anämien bei Erkrankungen des Leber-Gallensystems (einschließlich Pankreas) zu dem Schluß, die Perniciöse Anämie hätte ihre Ursache in der Erkrankung dieses Systems. Wenn es auch nicht der Zweck dieser Arbeit ist, auf die Pathogenese der Perniciösen Anämie einzugehen, so haben mich diese Ausführungen dennoch veranlaßt, die Befunde bei unseren Kranken der letzten Jahre zu kontrollieren. Von den 17 Kranken des Jahres 1933 mit primärem und sekundärem Leber- und Gallengangscarcinom hatten 4 Blutveränderungen im Sinn einer hyperchromen Anämie, teils auch qualitativ verändert. Bei akuter gelber Leberatrophie konnte ich unter 9 Fällen (seit 1923) 1 Kranke feststellen, die bei subakutem Verlauf der Erkrankung ein deutlich hyperchromes Blutbild zeigte.

Einen F. I. von 1,8 fand ich bei einer Kranken mit chronischer Cholangitis mit anacider Gastritis, bei einer weiteren mit chronisch rezidivierender Cholecystitis. Erst in den letzten Jahren tauchten Mitteilungen auf über eine Kombination: Perniciosa - Diabetes. Neben Einzelfällen von Naegeli, Fahr haben Hitzrot, Goudsmith und Root (dieser 48 Fälle) Zusammenstellungen veröffentlicht. Zu diesen gesellen sich noch eine Reihe von Angaben über das Zusammentreffen von akuten und chronischen Pankreaserkrankungen mit Perniciöser Anämie (Umber, Holler). Hierüber fehlen uns Beobachtungen. Ich konnte jedoch unter unseren Diabetesfällen einen mit einer deutlichen hyperchromen Anämie (F. I. = 1,4) finden ohne qualitative Veränderung und ohne Symptome einer Perniciosa.

Baron untersuchte an großem Material die Zusammenhänge zwischen Tuberkulose und Perniciöser Anämie. Ein Zusammentreffen sei sehr selten, wenn auch Miliartuberkulose etwas öfter als Komplikation auftrete. Baron sieht den Grund in einem konstitutionellen Faktor, der diesen Antagonismus bewirkt. Bei Kombination dieser Erkrankungen verläuft jede völlig unbeeinflußt von der andern. Da wir über eine sehr große Anzahl von Tuberkulosebeobachtungen in den letzten Jahren verfügen, lohnte sich eine Nachkontrolle der Blutbilder. Die Untersuchungen zeigten, daß sehr häufig hypochrome Anämien, die fast ein Begleitsymptom sind, vorhanden waren, eine echte Perniciosa aber völlig fehlte. Wohl fand ich einige hyperchrome Bilder, die aber außer des erhöhten Färbeindex keinerlei Zeichen einer Perniciösen Anämie aufwiesen.

Bei dem letzten Fall von hochgradiger hyperchromer Anämie handelt es sich um eine Anämia aplastica. Hiezu ein Auszug aus der Krankengeschichte.

68 jähriger Hilfsarbeiter, der moribund zur Aufnahme kommt. Vom behandelnden Arzt wegen hochfieberhaftem Zustand, Benommenheit und Anschwellung der Beine eingeliefert. Eine genaue Vorgeschichte ist wegen der Benommenheit nicht zu erheben. Angeblich hatte er vor sechs Monaten Nierenentzündung gehabt. Seit dieser Zeit hie und da Harnverhaltung. Seit zwei Tagen dicke Füße und Krämpfe in den Unterschenkeln. Er sei schon immer sehr blaß gewesen. Appetit schlecht. Große Schwäche. Bestimmt gibt er an, nie wegen Blutarmut behandelt worden zu sein.

Befund: Auffallend gelbe Gesichtsfarbe. Schweres Krankheitsbild. Kräftezustand dürftig. Ernährungszustand stark reduziert. Blasse Schleimhäute. Ödem der Augenlider und beider Unterschenkel. Pupillen beiderseits entrundet. Reaktion auf Licht und Nahblick erfolgt prompt. Zähne defekt, Zunge trocken, dick braun belegt. Faßförmiger Thorax. Lungengrenzen tiefstehend. Hyper-

sonorer Klopfschall. Vesiculäres Atmen mit scharfem Inspirium bei verlängertem Exspirium. Überall Pfeifen und Giemen. Über beiden Unterlappen kleinblasige, dicht gestellte R. G. Herz: nach beiden Seiten verbreitert. Systolisches Geräusch. P_2 accentuiert. R. R. 130/90. Leber und Milz perkutorisch und palpatorisch vergrößert. Rektal: Mäßige Vergrößerung und Verhärtung des rechten Prostatalappens. Beweglichkeit der Gliedmassen aktiv und passiv gut. Keine Klopfempfindlichkeit der langen Röhrenknochen oder des Sternums. Kurz dauernde Zuckungen in der Muskulatur des linken Oberschenkels und des ganzen linken Armes. Empfindungsvermögen intakt. Patellar- und Achillessehnenreflexe recht gesteigert. Fußklonus rechts. Keine krankhaften Reflexe. Koordination intakt. Blutbild: Hbg. 26%. Rote: 0,5 M. F. I.: 2,6. Leuko: 2000. Davon I Stab. 34 Segment. 62 Lympho. 2 Mono. I Mast. eo. — Anisocytose Poikilocytose, Polychromasie. Blutsenkung: 175 mm. Wa.-R. —. Sachs-Georgi: —. Serumwerte: Harnsäure: 6,1. Rest-N.: 24. NaCl 672 (Kontrolle 672). Blutzucker: 95. Serumeiweiß 5,68. Serumbilirubin vermehrt. Harn: E. pos. Sacch. —. Ald. . Diazo —. Sediment: Massenhaft Leuko. Zahlreiche Erythrocyten und Epithelien. Kristalle des alkalischen Urins. Keine Zylinder. Von einer Bestimmung der Säurewerte des Magens wurde infolge des schlechten Zustandes Abstand genommen. Die sofort eingeschlagene Therapie (Strophantin, Cardiazol, Coffein, Luminal, Pernämyl) blieb ohne Erfolg. Ein Ansprechen der Blutwerte auf Pernämyl wurde nicht beobachtet. Der Kranke starb zwei Tage nach Krankenhausaufnahme. — Kurzer Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Prosektur des Hauses: Geheimrat Prof. Dürck): Hochgradige Aplastische Anämie. Lungenödem. Herzhypertrophie, besonders rechts. Adipositas cordis. Lungenemphysem. Prostatahypertrophie. Cystitis. Kein krankhafter Befund am spinalen Nervensystem (besonders der Hinterstränge).

Im Folgenden sollen die Erfolge in der Behandlung der Perniciösen Anämie dargestellt werden, die wir im Krankenhaus erzielten. Ich gehe möglichst ausführlich darauf ein, denn sie sollen die Grundlage bilden für eine Kritik der Behandlung der Perniciösen Anämie in der Praxis. Um hierüber Aufschluß zu erhalten, habe ich den Verlauf der Krankheit bei den Patienten, die mir die Möglichkeit dazu boten, vor Einweisung in das Krankenhaus und nach der Entlassung verfolgt. Die Erfahrungen, die ich dabei meist aus persönlichen Gesprächen mit den behandelnden Ärzten teils aus den Angaben zuverlässiger Patienten sammeln konnte, sollen anschließend mitgeteilt werden. Erleichtert wird mir diese Zusammenstellung durch die seit eineinhalb Jahren einheitlich gefaßte

Therapie, die sich auf die heute wohl allgemein anerkannte Behandlungsart mit Leberinjektionspräparaten stützt und somit — richtige Technik vorausgesetzt — den besten Erfolg garantiert. Neben der medikamentösen Therapie legten wir vor allem großen Wert auf einheitlich geführte Diättherapie. Sehr Wertvolles leistet uns die Durchführung geeigneter physikalischer Therapie bei entsprechenden Fällen, die in ihrer Bedeutung vor allem bei den funiculären Spinalerkrankungen vielfach noch sehr unterschätzt wird.

Der verzweifelte Kampf um eine wirkungsvolle Behandlungsart der Perniciösen Anämie vor Einführung der Lebertherapie durch Minot und Murphy ist noch in bester Erinnerung. Erst in der Leber fand man jenen Stoff, der der Perniciösen Anämie ihre Schrecken nahm. Vorher standen neben zahlreichen allgemeinen Maßnahmen vor allem jene Mittel zur Verfügung, die in ihrer Wirkung bei Anämien anderer Art mehr oder weniger erprobt waren. Unter diesen war das Arsen das wirksamste, das — allein gegeben — nur zu oft von Mißerfolgen begleitet war, jedoch in Kombination mit Eisen, Salzsäure, eventuell Bluttransfusionen gute Remissionen erzielen konnte. Gute Erfolge sah man von dem sog. Neisser'schen Arsenstoß (Engelhard, Klemperer). Während das Arsen fast vollkommen verdrängt wurde, konnte sich die Bluttransfusion ihren festen Platz halten. Wir waren zwar bei unseren Kranken nur einmal zu einer Bluttransfusion wegen des sehr schlechten Allgemeinzustandes gezwungen. Bei allen anderen, mit oft sehr niedrigen Blutwerten, die teils unter einer Million, teils nur wenig darüber lagen, konnten wir bei sofort eingeleiteter energischer Injektionstherapie darauf verzichten. Wir hatten bei überhaupt behandlungsfähigen Fällen nie einen Versager. Dennoch dürfte aber die Bluttransfusion für Fälle mit stark erniedrigten Blutwerten und schlechtem Allgemeinzustand das Mittel der Wahl zu Beginn der Behandlung sein, um dem schwer geschädigten Körper über die Zeit hinwegzuhelfen, die bis zum Eingreifen der Leberwirkung vergeht. Es sollte aber die Indikation zur Bluttransfusion mehr vom Gesamtbefund abhängig gemacht werden als einzig und allein vom Blutstatus.

Die Leberbehandlung hat seit ihrem Einsetzen mehrfache Umwandlungen erfahren. Die Behandlung mit Frischleber gehört heute beinahe der Vergangenheit an, wenngleich wir sie in manchen Fällen nicht völlig aus dem Behandlungsgang ausschließen können. Die Diättherapie verwandelte sich in eine medikamentöse Therapie — als solche ist sie heute Allgemeingut geworden. Es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, auf die Entwicklung der Extraktbehandlung einzugehen. Sie fand ihren vorläufigen Abschluß in der Herstellung des Campolon (Gänsslen). Die Überlegen-

heit der parenteralen Applikation ist mehrfach bewiesen. Nach Untersuchungen von Reimann und Sinek-Fritsch erweist sich die parenteral verabreichte Dosis 20—50 mal wirksamer als bei oraler Therapie. Gänsslen selbst spricht von einer fünfzigfachen Überlegenheit. Dies dürfte hauptsächlich auf den pathologischen Zustand des Verdauungskanals zurückzuführen sein. Das Fehlen der Magenverdauung und die rasche Passage ermöglicht einen nur mangelhaften Aufschluß der Leber, andrerseits ist durch die Verminderung der Verweildauer die Resorption des wirksamen Stoffes gehemmt. Ferner wird bei parenteraler Verabreichung der wirksame Stoff direkt den Blutbildungsstätten unter Umgehung der Leber angeboten. Der Vorteil der parenteralen Therapie ruht nicht zuletzt auf der ökonomischen Auswertung der Leber. Parenteral ist eine viel geringere Lebermenge nötig, um einen günstigen Effekt zu erzielen als oral. Das kann für Patienten wichtig sein, bei denen eine lange fortgesetzte Lebertherapie an der Kostenfrage scheitern kann.

Weiteren therapeutischen Versuchen (mit Jod, Thyreoidin, Cholin, Histidin, Tryptophan) wurde unter dem Einfluß der Lebererfolge keine stärkere Beachtung zuteil. Über die Behandlung der Perniciösen Anämie mit Duodenalsaft liegen mehrere Beobachtungen vor. Als letzter konnte Kühnau von guten Erfolgen berichten. Die Versuche der B_2-Vitaminbehandlung lassen noch keine endgültige Entscheidung treffen. Versuche von Castle und seinen Mitarbeitern lenkten die Aufmerksamkeit in andere Richtung. Castle ging von der Achylie als beständigstem Hauptsymptom aus und suchte die Perniciöse Anämie über die Magensekretion zu beeinflussen. Er fand auf Grund seiner Verdauungsversuche mit Fleisch, daß der Magensaft Gesunder durch Protheolyse aus dem Fleisch eine Substanz abspaltet, die für die Blutbildung sehr wichtig ist und bei Perniciöser Anämie infolge der gestörten Magensekretion fehlt. Castle selbst glaubte, daß diese Substanz ein thermolabiler, enzymartiger Stoff sei. Er bezeichnete das fermentative Prinzip des Magens als „Intrinsic factor" und das Substrat, auf das das Ferment einwirkt als „Extrinsic factor". Auf diesen Vorversuchen beruhten die Untersuchungen Isaaks, der nach Verabreichung von getrocknetem Schweinemagen ebenso gute Remissionen erzielte wie mit Leber. Die Wirkung entspricht voll und ganz der Leberwirkung. Einige Autoren halten sie sogar jener überlegen vor allem in Bezug auf die Beeinflussungsmöglichkeit spinaler Symptome (Ercklentz, Kaffler u. a.). Angeregt durch die Ergebnisse Castles untersuchten Reimann und Fritsch, ob in der Leber außer der wirksamen antianämischen Substanz noch antianämischer Stoff in einer unwirksamen Form vorhanden sei, und durch die Einwirkung des Magensaftes in eine wirksame

Form umgewandelt werden kann. Sie konnten dabei mit Leber, die durch Magensaft verdaut war, eine bis 30fache Steigerung der Wirkung erzielen und dadurch beweisen, daß das in der Leber latent enthaltene, präformierte, antiperniciöse Prinzip erst durch Verdauung manifest wird. Diese vorgebildete unwirksame Form wird als Vorstufe bezeichnet und ihr Hauptdepot in die Leber verlegt. Diese Vorstufe wird mit dem Namen Hämogen belegt in Anlehnung an die auffallende Parallelität mit den Verhältnissen bei der Assimilisation der Kohlehydrate — analog dem Glykogen. Es läßt sich durch künstlich verdaute Leber bei der Perniciösen Anämie eine bessere Ausnützung der therapeutisch verabfolgten Leber erzielen.

Wir haben uns in der Behandlung der Perniciösen Anämie an die wohl bis heute beste Behandlungsart gehalten, nämlich an die injizierbaren Leberextrakte. Von diesen wieder wurde das Campolon bevorzugt, das wir seit zwei Jahren ausschließlich verwenden. Es kamen an unserem Hause wohl die meisten der herausgebrachten Präparate zur Anwendung:

Arsenhepatrat, Hepatrat, Hepatopson, von dem Schottmüller gute Erfolge sah, Heprakton, über das Kähler berichtet, Hepaventrat — doch keines war in seiner Wirkung so überzeugend wie Gänsslens Campolon. In letzter Zeit haben wir noch das Pernämyl in unseren Heilplan aufgenommen, das an mehreren Instituten mit großem Erfolg angewendet wird. Zu Beginn der Behandlung eingesetzt hat bei uns Pernämyl jedoch in den meisten Fällen versagt. Über ähnliche Beobachtungen kann Deicher berichten. Pernämyl leistet uns allerdings als Depotmittel nach Remission gute Dienste. Seine hohe Konzentration gestattet die Injektionstermine weiter auseinander zu legen. Eine Injektion von 2 ccm im Abstand von 2 bis 3 Wochen dürfte genügen, um die Blutwerte normal zu halten. Bei einer Kranken mit 30 % Hämoglobin, 1,0 Millionen Erythrocyten (F. I. 1,5) wurde nach anfänglicher Campolon-Behandlung am siebten Tag Pernämyl eingesetzt. Nach vier Wochen bekam sie zweimal 2 ccm, nach Ablauf von weiteren zwei Wochen abermals zweimal 2 ccm. Die Blutwerte gestalteten sich folgendermaßen:

9. 12. 33	Hb: 30	Ery: 1,0	F. I. 1,5	Campolon
15. 12. 33	Hb: 36	Ery: 1,5	F. I. 1,2	Pernämyl
25. 12. 33	Hb: 45	Ery: 2,0	F. I. 1,1	
18. 1. 34	Hb: 54	Ery: 3,0	F. I. 0,9	Pernämyl
25. 1. 34	Hb: 61	Ery: 3,5	F. I. 0,87	
1. 2. 34	Hb: 67	Ery: 3,9	F. I. 0,9.	

Patientin wurde am 1. 2. 1934 in die Weiterbehandlung ihres Hausarztes entlassen. Der Arzt wurde von uns gebeten, im Abstand von drei Wochen je 2 ccm Pernämyl zu injizieren. Die Injektionen wurden regelmäßig durchgeführt (persönliche Rücksprache) und ich fand bei einer Nachuntersuchung am 1. Okt. 1934

Hb: 69 Ery: 4,1 F. I. 0,84.

Das Allgemeinbefinden war ausgezeichnet. Die Kranke wies keinerlei Zeichen einer Erkrankung des spinalen Nervensystems auf, die auch bei Aufnahme in das Krankenhaus vollkommen gefehlt hatten.

In diesem Falle bewies Pernämyl seine gute Eignung als Depotmittel. Die Sofortbehandlung eines Perniciosakranken — es handelt sich im Krankenhaus ja meist um sehr schwere Fälle — fordert ein Mittel, das nach kürzester Latenzzeit seine Wirkung entfaltet. Das Auftreten der Reticulocytenkrise ist uns hierfür ein Maßstab. Bei Campolon erleben wir den Höhepunkt bereits am vierten bis sechsten Tag. Die ausschließliche Verwendung von Campolon sehen wir gerechtfertigt aus unseren Erfahrungen, die sich mit zahlreichen anderweitigen Mitteilungen decken (Morawitz, Gänsslen u. a.). Sichere Dosierbarkeit und prompte, nie versagende Wirkung machen das Gänsslen'sche Präparat zum idealen Heilmittel der Perniciösen Anämie. Die Inkonstanz der peroral einzunehmenden Leberpräparate, das kritiklose Einsetzen der Minot'schen Normaldosis bei jedem Kranken, die sich in vielen Fällen als zu niedrig erweist, führten früher so oft zu Mißerfolgen. Der häufige Wechsel von Fabrikpräparaten, die mit großer Reklame vertrieben werden, und die bekannten Hindernisse, die sich in der Praxis einer Dauerbehandlung in den Weg stellen, verhinderten sehr oft eine erfolgreiche Therapie.

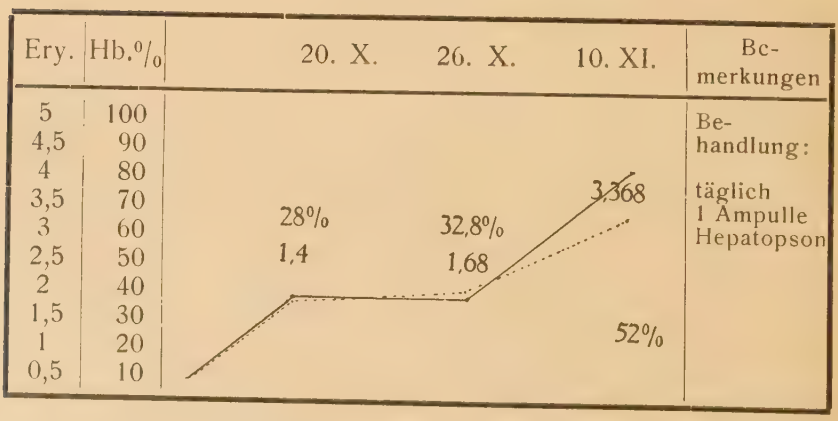
Wir hatten bei den Injektionen von Campolon nie Schwierigkeiten. Die Verträglichkeit des Mittels war gut. Die Injektionen wurden nicht schmerzhaft empfunden. Wir waren deswegen nie zu intravenöser Applikation gezwungen. Deutliche Überempfindlichkeit konnte ich in keinem Falle nachweisen. Bei einer Kranken sah ich nach der ersten Injektion geringe Temperaturerhöhung ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Nach drei Tagen war die Temperatur wieder normal. Eine Steigerung der Eosinophilen war nie zu beobachten. Durch mündliche Mitteilung (Prof. Engelhard) erfuhr ich von einem Fall aus der I. medizinischen Klinik, der beim Einsetzen der Campolon-Therapie mit einer Eosinophilie von 70 % reagierte. Kämmerer erwähnt ebenfalls zwei Fälle mit erhöhten Werten. Er hält es für wahrscheinlich, daß sich bei fortgesetzten Lebergaben manchmal eine Allergie gegen Leber — bzw. gegen das parenteral einverleibte Eiweiß (bei nicht

ganz enteiweißtem Campolon) — entwickelt, die dann wie ja auch andere Allergieen, Eosinophilie zur Folge hat.

Wir haben uns bei einer größeren Zahl von Kranken nicht gescheut, von vornherein höhere Dosen Campolon zu geben als sie Gänsslen anfangs angegeben hat. Unsere Tagesdosis beträgt 4 ccm i. m. In seiner neuesten Arbeit vertritt Gänsslen ebenfalls höhere Dosen. Wir finden unsere Verwendungsart auch durch Morawitz gerechtfertigt, der neuerdings darauf hinweist, daß es nicht gilt, Minimaldosen zu ermitteln, sondern möglichst hohe Dosen zu geben. Morawitz glaubt an bessere Beeinflußbarkeit vor allem der funiculären Spinalerkrankung. Er sagt: Die Menge Leberextrakt, die genügt, das Blut normal zu halten, braucht nicht auszureichen, um die anderen Symptome, besonders die Nervensymptome zu beheben. Wir sahen bei dieser Dosierung in mehreren Fällen ein rascheres Ansteigen der Blutwerte. Instruktiv dürfte hier die Gegenüberstellung einiger Krankengeschichten sein. Der Vergleich mit anderen Mitteln in verschiedener Dosierung macht die Wirkung des Campolons in der von uns gegebenen Art sehr anschaulich. Die Vergleichsfälle entsprechen einander in ihrem klinischen und hämatologischen Bild. Den Ergebnissen einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 23 Tagen bei den ersten drei Fällen entspricht der Erfolg einer siebentägigen Campolonkur in unserer Dosierung bei dem vierten Fall.

Hier folgen die Vergleichskurven von vier Fällen.

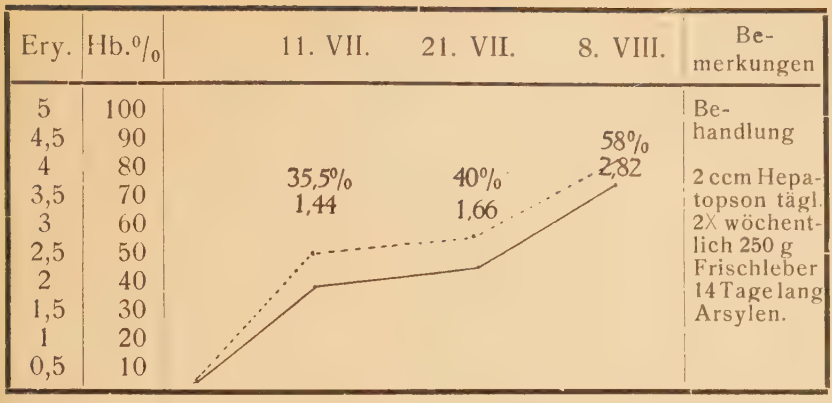
I. P. M.



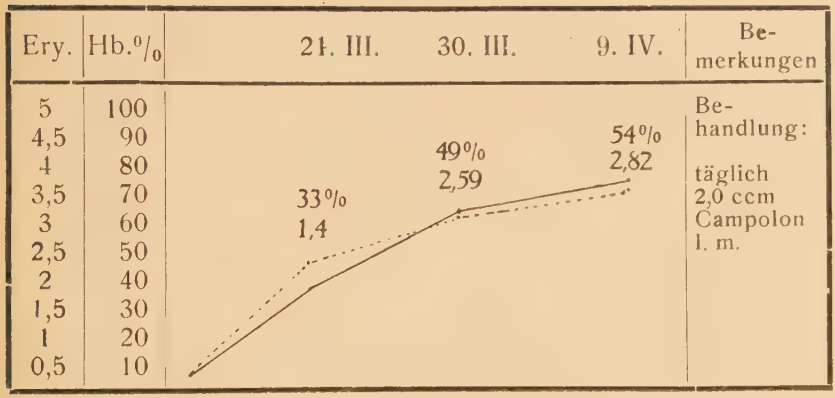
——— = Erythrocyten

····· = Hämoglobin

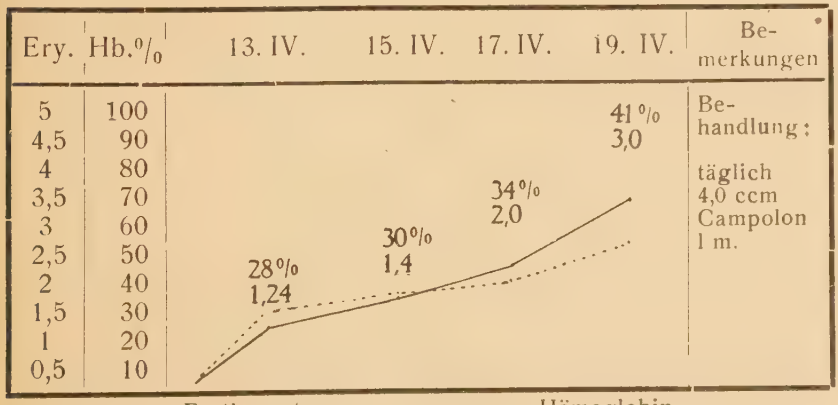
II. S. A.



III. M. K.



IV. K. B.



——— = Erythrocyten ····· = Hämoglobin

Parallel mit der raschen Remission des Blutbildes geht oft eine geradezu verblüffende Besserung des Allgemeinbefindens. Nach fünf bis sieben Tagen weicht die gelb-blasse Gesichtsfarbe einem zarten Rosaton. Der Appetit nimmt zu, die Kranken werden wieder frischer und lebendiger. Diese Beschleunigung der Heilung gibt uns die Möglichkeit der früheren Entassung in Weiterbehandlung des Hausarztes. Es handelt sich hier bei unkomplizierten Fällen um eine Spanne von 10 bis 14 Tagen gegenüber früher. Wir ersparen dadurch nicht nur dem Kranken den Krankenhausaufenthalt, sondern schaffen auch soziale Vorteile. Die dadurch gewonnenen Ersparnisse an Kosten für die Kasse können anderen Kranken oder der Krankheitsprophylaxe zugute kommen. Während sich die Aufenthaltsdauer in den Jahren bis 1932 im Durchschnitt zwischen 12 und 20 Wochen bewegte, ist sie jetzt auf 54 Tage gesunken, wobei alle Fälle einbezogen sind, also auch die mit Komplikationen. Nicht gerechnet sind die Kranken, die auf eigene Verantwortung und gegen ärztlichen Rat das Krankenhaus verlassen haben und die Gestorbenen. Bei unkomplizierten Fällen beträgt die Aufenthaltsdauer im Durchschnitt 38 Tage bei einer äußersten Behandlungszeit von 58 Tagen und einer kürzesten Behandlungszeit von 27 Tagen. Die Gesamtmenge des verabreichten Campolon im Durchschnitt beträgt 90 ccm — 45 Ampullen zu 2 ccm (= 500 gr). Ein Vergleich der Preistabellen verschiedener Leberinjektionspräparate (Frank: Moderne Therapie und M. Frank) zeigt, daß das Campolon nicht das wirtschaftlichste Präparat darstellt. Dennoch rechtfertigt die zuverlässige, konstant bleibende Wirkung seine ausschließliche Verwendung.

Morawitz hat jetzt angefangen die tägliche Injektion durch Anlegen eines Campolondepots zu ersetzen. Gänsslen war der erste in Deutschland, der den günstigen Eindruck einer einmaligen massiven Campolondosis auf die Blutregeneration betonte. Bereits in den frühen amerikanischen Arbeiten, besonders in den Veröffentlichungen von Strauß, Castle und Murphy wurde mitgeteilt, daß einmalige oder in größeren Abständen erfolgte Injektionen von Leberpräparaten von hinreichender Wirkung wären. 1933 veröffentlichte Norpoth vier Fälle aus der Leipziger medizinischen Klinik mit gutem Erfolg bei einer Behandlung mit 12 ccm Campolon in sechstägigen Abständen.

Wie schon oben erwähnt, setzen wir bei geeigneten Fällen (nach anfänglicher Campolontherapie) Pernämyl ein. In letzter Zeit sind auch wir zur Campolon-Depot-Therapie übergegangen und führen sie nach Gänsslens Angaben in der Weise durch, daß wir nach dem Auftreten einer starken Reticulocytenkrise im Abstand von 3—4 Tagen 5 ccm Campolon verabreichen. Sofort nach Uebernahme des Kranken mit der Depottherapie zu begin-

nen, halten wir für zu gewagt, da wir (siehe Tabelle 2) zum größten Teil nur Schwerkranke in Behandlung bekommen. Nach Normalwerden der Blutwerte weisen wir den weiterbehandelnden Arzt an, entweder Pernämyl in der oben angegebenen Form zu geben oder unsere Campolontherapie in der Art fortzusetzen, daß er alle 2 bis 3 Wochen 5—8 ccm Campolon injiziert. Es sind so im Jahre 10 bis 20 Einspritzungen zu machen. Gänsslen hat Patienten, die bis zu fünf Jahren auf diese Art unter Campolonbehandlung stehen, also sämtliche am Leben geblieben sind. Diese Erfolge stehen im Gegensatz zu den Prophezeiungen anfänglicher Gegner der Lebertherapie. Nach Gänsslen sei sogar in den ersten beiden Jahren bei sorgfältiger Erstbehandlung die Recidivneigung gering. Selbst unbehandelt blieben eine Reihe von Patienten von Gänsslen ohne Recidiv. Derartige lange Behandlungspausen sind aber in der Praxis schon wegen der drohenden Rückenmarksstörungen nicht anzuraten. Der Hauptwert liegt in der erheblich leichteren Behandlungsmöglichkeit des praktischen Arztes. Der Kranke benötigt nicht mehr die tägliche Injektion, die viele von der notwendigen Behandlung abhält. Außerdem stellt diese Form der Verabreichung eine weitere Verbilligung dar, da der Arzt nicht jeden Tag aufgesucht werden muß. Ein abschließendes Urteil über diese Art von Behandlung zu fällen, ist mir nicht möglich, da die Zahl der Beobachtungen zu klein und die Dauer der Behandlung zu kurz ist.

Wenn wir uns auch bei der Therapie der Perniciösen Anämie in der Hauptsache auf das Campolon stützen, so verzichten wir doch nicht auf die unterstützende Verabreichung von Frischleber. Wir geben diese in individuell variierten Dosen nach Remission des Blutes, also im Anschluß an die Campolontherapie. Ich möchte diese Maßnahme weniger rein therapeutisch werten als vielmehr erzieherisch. Wir gewöhnen die Kranken dadurch an den Genuß von Leber. Wenn sie sich dann im Kampf um ihre Gesundung außerhalb des Krankenhauses auf eine Regelmäßigkeit in diätetischer Hinsicht eingestellt haben, kommen sie in eine gewisse Unabhängigkeit von der Injektionstherapie. Wir verschaffen uns und den Kranken durch die Verabreichung von Frischleber gleichsam eine Sicherheitsmaßnahme, die Fehler in der von uns weiter geforderten Therapie nicht so schwer ins Gewicht fallen läßt. Die Durchführung peroraler Lebertherapie bereitet heute kaum mehr Schwierigkeiten, da wir durch eine große Zahl von Kochrezepten in der Lage sind, Leber in der verschiedensten Form zuzubereiten. Unser Vorschlag stößt bei willigen und einsichtigen Kranken selten auf Widerspruch. Selbstverständlich schließt die Verabreichung von Frischleber eine Weiterbehandlung mit Campolon nicht aus.

Man kann nach Remission des Blutbildes noch einen dritten

Weg einschlagen: Kombiniert mit Campolon ein Magenpräparat. Als das wirksamste erwies sich uns das Magentrockenpulver Ventraemon, das wir bei Schädigungen des spinalen Nervensystems in einigen Fällen eingesetzt haben.

Die Fortsetzung unserer Campolontherapie mit Frischleber und Ventraemon erklärt auch den scheinbaren Widerspruch zwischen der oben angegebenen Durchschnittsdosis von 90 ccm und der Durchschnittsaufenthaltsdauer von 38 Tagen.

Das „neueste" Präparat in der Therapie der Perniciösen Anämie stellt das Hepamult dar. Es handelt sich um verdaute Leber, die in wohlschmeckender Granula-Form in den Handel gebracht wird. Das Hepamult wurde nach Angaben von Reimann und Fritsch hergestellt. Es enthält das latent in der Leber präformierte antiperniciöse Prinzip in der Aktivform und soll sich an großem Material in den letzten drei Jahren in der Prager Klinik sehr gut bewährt haben. Es würde eine unerhörte Umwälzung in der Behandlung der Perniciosa bedeuten, wenn Hepamult die an ihm gerühmten Eigenschaften bei Anwendungen in großem Ausmaße rechtfertigen würde. Die Injektionstherapie würde sich wieder in eine perorale Therapie verwandeln. Kleine Tagesdosis, leichte Einnehmbarkeit, kleine Leber-Gesamtdosis, geringe Erhaltungsdosis sind die Vorzüge dieses Mittels. Der wesentlichste Vorteil aber: weitgehende Verminderung der Belastung des Kranken in ökonomischer und sozialer Hinsicht. Die Kosten der Lebertherapie betragen nach Reimann bei Verabreichung des Hepamult weniger als die Hälfte als bei Einnahme der entsprechenden Menge Volleber. Ich habe Hepamult bei einer Kranken am 9. Tage der Behandlung angesetzt und konnte im Verlauf der folgenden drei Wochen ein stetiges, rasches Steigen der Blutwerte beobachten. Die Kranke steht zur Zeit noch in stationärer Behandlung. Erst nach Prüfung an größerem Material wird man sich selbst ein Urteil über die Wirksamkeit bilden können.

Unter allen behandelten Fällen fand sich nie leberrefraktäres Verhalten. Schon in den ersten Jahren nach Einführung der Lebertherapie konnte man Kranke beobachten, die auf Leber nicht ansprachen. Eine Rundfrage Naegelis ergab bei 270 behandelten Kranken bei 15 absolutes Versagen, bei weiteren 15 einen Teilerfolg bei kombinierter Arsentherapie. Naegeli stellte dabei fest, daß das Versagen nicht in allen Fällen gleicher Art war. Er unterscheidet demnach

1. Fälle, bei denen jegliche Therapie unwirksam ist;
2. Fälle, bei denen die Lebertherapie zuerst anschlug, dann aber versagte;
3. Fälle, bei denen sich nur durch kombinierte Behandlung von Transfusionen, Arsen und Leber ein Erfolg einstellte.

Unter 2. dürften auch die Fälle von Schlumm fallen, bei denen nach anfänglich guter Leberwirkung nach kurzer Zeit bei dem einen Kranken, nach über eineinhalbjähriger Behandlungsdauer bei dem anderen der Tod eintrat. A. dalla Volta zeigte an Hand von zwei Fällen, die zunächst auf Lebertherapie angesprochen hatten, bei denen sie aber beim Recidiv versagte, daß der histologische Befund von Rippen- und Femurmark ein Ueberwiegen undifferenzierter mesenchymaler Elemente (Hämohistioblasten Ferratas) zeigte, während das erythropoetische Gewebe wesentlich zurücktrat. Dies ergab sich aus dem Ueberwiegen von Megaloblasten, der geringen Zahl von Normoblasten und dem fast völligen Fehlen von reifen, normalen Erythrocyten. Volta macht die histoide Umwandlung des Knochenmarkes für die Leberresistenz verantwortlich. Schlumm glaubt an die Zerstörung der wirksamen Substanz im Magen-Darmkanal oder bei Durchtritt durch die Darmwand. Er glaubt vor restloser Klärung des Mechanismus der Leberwirkung lassen sich über diesen Punkt nur Vermutungen anstellen. Die Frage der relativen Leberresistenz bedarf wohl seit Verwendung injizierbarer Leberextrakte keiner Beantwortung mehr. Absolute Resistenz dürfte wohl zu den Seltenheiten gehören. Ein Versagen kann vorkommen bei Kranken, die zu spät und in so schwerem Zustand in Behandlung kommen, daß sie trotz Bluttransfusion nicht mehr lang am Leben gehalten werden können. Außerdem scheinen schwere interkurrente Infektionen der Angriffsmöglichkeit der Leber eine gewisse Schranke zu setzen. Die Ansichten über leberrefraktäres Verhalten gehen ziemlich auseinander. Gloor nimmt auf Grund seiner Erfahrungen an der Naegeli'schen Klinik einen sehr pessimistischen Standpunkt ein, Gänsslen und Morawitz sahen nie leberrefraktäres Verhalten, Leschke berichtet über leberrefraktäre Fälle, die durch Magen gebessert wurden. Schulten und Schlumm glauben, daß man erst dann von einem Versagen sprechen darf, wenn bei genügend hoher und für den Einzelfall ausreichender Dosierung auf längere Zeit ein Erfolg ausbleibt. Dieser Forderung war in den meisten Fällen nicht entsprochen und das Versagen dürfte seinen Grund in einer mangelhaften Behandlungstechnik haben. Schilling stellt sich auf den Standpunkt, daß zur Beurteilung der Leberresistenz die Klarstellung der Diagnose von fundamentaler Bedeutung ist. Die gleiche Meinung vertritt auch Meulengracht. Ich habe bei rund 300 in der letzten Zeit veröffentlichten Fällen (Gänsslen, Schilling, Meythaler, Wolff, Parrisius, Boeckheller u. a.) nur von Erfolgen gelesen, nie einen Versager gefunden.

Bei keiner Erkrankung erschöpft sich die Therapie in der Verabreichung von Medikamenten. Erst unterstützende Maßnahmen

und beste Allgemeinbehandlung garantieren mit den Erfolg. Gerade bei der Perniciösen Anämie macht die Vielseitigkeit der Symptome, bedingt durch die Erkrankung verschiedener Systeme im Körper, eine vielseitige Behandlung notwendig. Wir führen sämtliche medikamentösen Verordnungen bei strengster Bettruhe durch. Zweckmäßige Lagerung, einwandfreie Pflege durch geschultes Personal sind prophylaktische Maßnahmen vor allem bei Kranken mit Symptomen einer Spinalerkrankung. Bei diesen Kranken setzen nach Remission des Blutbildes und Besserung des Allgemeinbefindens alle jene Maßnahmen ein, die uns die physikalische Therapie an die Hand gibt: Heißluft, Massage, Schwedische Gymnastik, Uebungstherapie unter ärztlicher Kontrolle (Zielübungen, v. Leyden-Frenkel'sche Gehbahnen), milde Hydrotherapie, CO_2-Bäder, elektrische Bäder.

Die Ernährung ist ganz auf die schwere Störung im Magen-Darmkanal eingestellt und richtet sich im wesentlichen nach der alten Kußmaul'schen Anaciditätskost. Nach der Entlassung aus unserer Behandlung wird jeder Kranke eingehendst beraten über die Einstellung seiner Lebensweise und über die Kostform. Wir lassen dabei den Bedürfnissen und wirtschaftlichen Verhältnissen des einzelnen so weit als möglich Spielraum. Betont wird in jedem Fall: anfangs schonende Lebensweise mit geringer Steigerung der Leistungsfähigkeit. Dies besonders bei Kranken, deren Myelose während der Behandlung im Krankenhaus gebessert wurde. Wir erwarten dadurch ein längeres Anhalten des therapeutischen Effekts. Nikotin, Alkohol, psychische Erregungen sollen vermieden werden. Die Kostform soll sich draußen — individuell variiert — im Rahmen der Anaciditätskost des Krankenhauses halten. Zu den beiden Hauptmahlzeiten des Tages geben wir 1 Tablette Acidolpepsin stark. Wenn nicht genügend — bei Appetitmangel und Völlegefühl im Magen — nochmals eine Tablette nach den Mahlzeiten. Die Notwendigkeit dieser Maßnahme als Dauernde wird den Kranken besonders eingeschärft.

Nach der Darstellung der allgemeinen Grundsätze unserer Therapie will ich die Erfolge im einzelnen beschreiben. Die Verlaufsart unserer relativ hohen Zahl von Beobachtungen macht es mir leicht, den Beweis eines wirklichen Erfolges anzutreten. Es war interessant, daß von sämtlichen Perniciosakranken nur vier gestorben sind. Die beiden Kranken, die an einer Allgemeininfektion gestorben sind, habe ich schon erwähnt. Bei der dritten Kranken handelt es sich um eine 86 Jährige (!), die an einer seit Jahren bestehenden Perniciösen Anämie litt. Es fehlten Symptome einer funiculären Spinalerkrankung. Sonst war das klinische und hämatologische Bild typisch. Dabei fand sich eine vierfach positive Wassermann'sche- und vierfach positive Sachs-Georgi-

sche Reaktion. Außerdem bestand eine schwere muskuläre Herzschädigung. Die Kranke wurde moribund aufgenommen und kam kurz darauf an einer Bronchopneumonie ad exitum. Die vierte Kranke war siebenmal bei uns in stationärer Behandlung. Der Verlauf ergibt sich aus Tabelle III (s. Seite 28).

Für diesen „Mißerfolg" kann nur der Patient selbst verantwortlich gemacht werden. Mangelnde Krankheitseinsicht, Willensschwäche, negativistische Einstellung bei starker Affektlabilität, häufiger Arztwechsel, fehlende oder falsche Behandlung außerhalb des Krankenhauses waren die Gründe dieses wirklich einzigen Versagers.

Die Lebertherapie blieb ohne jeden Einfluß auf die Achylia gastrica. Ich konnte vereinzelte Angaben in der Literatur über gebesserte Säurewerte finden — diesen steht jedoch die Mehrzahl von Beobachtungen gegenüber, die jegliche Besserungsmöglichkeit verneinen. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß in den wenigen Fällen, bei denen nach Leberbehandlung wieder freie Salzsäure im Magen nachgewiesen werden konnte, schon vor Einsetzen der Behandlung freie Salzsäure vorhanden war, die aber den Untersuchern entgangen war. Schließlich ist auch histaminrefraktäres Verhalten und das Fehlen des peptischen Fermentes absolut notwendig, um von einer Achylia gastrica sprechen zu können.

Das Zungenbrennen verlor sich bei einigen Kranken. Wir lernten die Glossitis als sehr hartnäckiges und schwer zu beeinflussendes Symptom kennen.

Die Besserung der Blutwerte zeigt Tabelle IV (s. Seite 29).

Eine genaue Beschreibung des Ablaufes der Blutregeneration würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. In seiner typischen Form ist er allgemein bekannt. Besonderheiten wie z. B. aleukämische Reaktionsformen (Brugsch) konnten wir nicht beobachten. Parallel mit der erhöhten Resistenz der Erythrocyten und dem Nachlassen der Hämolyse erfolgt eine Senkung des Bilirubinspiegels im Blutserum und ein Zurückgehen der Urobilinogenausscheidung im Harn.

Sehr umstritten ist die Frage der Beeinflußbarkeit der funikulären Myelose durch Leber. Wir kennen den Pessimismus früherer Jahre. Erst der restlose Einsatz einiger führender Blutforscher vermochte die Schranken der Ablehnung zu durchbrechen und einem gesunden Optimismus Raum zu geben. Die Antwort auf die Frage nach der Berechtigung dieses Optimismus geben die vielen Erfolge der Letztzeit, die vor allem mit der Injektionstherapie errungen wurden. Wir können erst dann von einem wirklichen Erfolg unserer Therapie bei Perniciöser Anämie sprechen, wenn es uns gelingt, das Auftreten der Myelose zu bannen oder schon ein-

Tabelle III.

	Aufnahmebefund				Entlassungsbefund				Bemerkungen
	Hb.	Ery.	F. J.	Leuko	Hb.	Ery.	F. J.	Leuko	
1. V. 31 bis 1. VI. 31	39	1,8	1,09	3100	72	3,700	0,99	6300	gegen ärztlichen Rat und auf eigene Verantwortung aus dem Krankenhaus entlassen.
7. X. 31 bis 7. XI. 31	49	2,108	1,16	4300	60	2,552	1,2	6500	In der Zwischenzeit unbehandelt. Verweigert Injektionen. Gegen ärztlichen Rat und auf eigene Verantwortung entlassen.
16. III. 32 bis 29. IV. 32	13	6,2500	1,08	1700	73	3,587	1,04	7150	Außerhalb des Krankenhauses mit Eisen behandelt. Keine Lebertherapie.
27. 8. 32 bis 15. 10. 32	27	1,13	1,09	1800	70	3,700	0,9	5730	Außerhalb des Krankenhauses anfangs mit Arsen behandelt. Später ohne Behandlung. Arztwechsel.
12. I. 33 bis 14. I. 33	53	2,1	1,20	4100	—	—	—	—	Verläßt nach 2 Tagen das Krankenhaus, da ihm Bier verweigert wird. Lehnt Diät ab. Außerhalb des Krankenhauses ohne Behandlung.
16. 2. 33 bis 24. III. 33	42	1,4	1,05	2700	73	3,000	1,2	7500	Wegen fortgesetzter Streitigkeiten mit Patienten disziplinär entlassen. Außerhalb des Krankenhauses ohne Behandlung.
27. I. 34	15	400000	1,87	1350	†				Moribund aufgenommen. Exitus nach 2 Stunden.

Tabelle IV.

	Anfangsbefund				Schlußbefund			
Nr.	Name	Hb.	Ery.	F. J.	Leuko.	Hb	Ery.	F. J.	Leuko.
1	B. F.	54	2,2	1,2	4300	72	3,6	1,0	4800
2	v. L. Ch	46	1,9	1,2	3000	67	4.3	0,8	5700
3	D. Y.	55	1,96	1,4	3600	80	4,028	0,9	4700
4	E. J.	45	1,6	1,4	3650	82	5,3	0,7	5250
5	P. A.	38	1,9	1,0	1400	†			
6	W. J.	49	2,1	1,16	4300	60	2,552	1,2	6500
7	W. J.	15	0,4	1,8	1350	†			
8	M. M.	37	1,41	1,3	7800	72	3,6	1,0	5450
9	K. A.	35	1,4	1,2	3200	70	4,0	0,8	5000
10	S. K.	41	2,0	1.0	4400	74	3,4	1,1	7250
11	B. K.	35	0,95	1,8	2000	37	1,4	1,3	4100
12	M. K.	30	1,10	1,8	5150	59	3,2	0,9	5650
13	B. A.	30	1,0	1,5	2500	67	3,9	0,9	4000
14	L. M.	41	1.5	1,4	4100	79	4,2	0,9	6800
15	K. E.	49	1,9	1,29	4000	74	4,3	0,9	5400
16	H. C.	35	1,5	1,1	1400	†			
17	K. Th.	46	1,7	1,3	5000	75	4,3	0,8	5000
18	K. M.	52	2,9	1,0	5400	69	4,1	0,8	6300
19	F. N.	35	1,06	1,7	1750	74	3,9	0,9	4200
20	K. B.	29	1,37	1,1	3250	68	4,0	0,8	4500
21	P. M.	29	1,4	1,1	2350	76	4,46	0,8	6200
22	A. M.	32	1,2	1,29	4000	noch in Behandlung			
23	B. M.	34	1.2	1,5	4100	noch in Behandlung			
24	P. A.	24	1,2	1,0	7500	†			

getretene Erscheinungen zu bessern bzw. zu heilen. Während es mit der alten Therapie nur möglich war, eine Erkrankung des spinalen Systems stationär zu halten, gelingt es uns heute, schon eingetretene Störungen zum Verschwinden zu bringen. Gänsslen und Schilling kommen auf Grund ihrer großen Erfahrungen an Campolon-behandelten Kranken zu der Ansicht, daß die Myelose heilbar sei. Nach Minot und Murphy kann höchstens ein Weiterschreiten vermieden werden. Ungley, Suzmann und Lottig konnten eine deutliche Besserung der Symptome unter Lebertherapie feststellen. Seyderhelm glaubt an einen besseren therapeutischen Effekt bei dem tabischen Typ der neurologischen Störungen als bei dem spastischen. Hiezu in krassem Gegensatz steht der Satz Naegelis: Die Leber beeinflußt die spinalen Erscheinungen der Perniciösen Anämie nicht. Ueber ungünstige Beobachtungen berichten unter anderen auch Schulten, Krause, Seyderhelm. Ich habe nur einige wenige Namen herausgegriffen — aber es genügt, um den Widerspruch klarzulegen. Ich glaube ja, daß sich dieses Feld der Gegensätze noch lichten wird, denn gerade die neuesten Arbeiten auf diesem Gebiet lassen auf Grund guter Erfolge eine zuversichtliche Hoffnung erkennen. Wenn ich nun unsere Fälle anführe, so will ich vorausschicken, daß bei keinem unserer Kranken, die ohne funiculäre Erscheinungen zur Aufnahme kamen, sich eine solche während der Behandlungszeit im Krankenhaus und während der ganzen Beobachtungszeit entwickelte. Die längste Beobachtung erstreckt sich allerdings erst auf 20 Monate. Es ist uns also gelungen, bis heute in allen Fällen ein Auftreten von funiculären Symptomen zu verhindern. 12 Kranke wiesen bei Uebernahme der Behandlung neurologische Symptome auf, davon 4 lediglich mehr oder weniger starke Paraesthesien an den Extremitäten. Die übrigen hatten meist kombinierte Störungen, zum Teil schwerer Art. Parästhesien und motorische Schwäche in den Beinen, die in den meisten Fällen die Alarmsymptome darstellen, brachten wir meist sehr bald zum Verschwinden. Es scheint, daß sich die lymphocytären Infiltrate in der Umgebung der Degenerationsherde in den Rückenmarksbahnen sehr rasch zurückbilden können bei sofort einsetzender therapeutischer Erfassung des Grundleidens. Im Gegensatz zu solchen Frühfällen stehen jene Kranken, die schon lange Zeit an einer Myelose leiden und erst sehr spät in unsere Behandlung kommen. Bei einer derart manifesten schweren Myelose sind die Degenerationen des zentralnervösen Organes schon so weit fortgeschritten, daß eine Regeneration und damit eine Wiederherstellung der Funktion auszuschließen ist. Ich glaube, daß eine falsche Behandlungstechnik nicht unwesentlich dazu beiträgt, daß Kranke mit derartig schweren Störungen dann als unheilbar zu betrachten

sind. Zwischen beiden Gruppen von Kranken stehen jene, die mit Parästhesien, leichten Sensibilitätsstörungen, abgeschwächten Reflexen, geringen Koordinationsstörungen, beginnender Ataxie in unsere Behandlung übergehen. Und gerade bei dieser Gruppe von Kranken gelingt es uns, helfend dem Weiterschreiten der Symptome Einhalt zu tun und sie sogar unter Zuhilfenahme der physikalischen Therapie weitgehendst zu bessern. In einem einzigen Fall war es uns nicht möglich, lästige Parästhesien an Fingern und Zehen zu beeinflussen. Ich muß allerdings erwähnen, daß diese Kranke zu Beginn des Jahres 1933 als einzige nicht mit Campolon behandelt wurde, sondern mit Hepatopson. Auffallend ist jedoch, daß wir bei den anderen drei ausschließlich mit Campolon in der oben angegebenen Dosierung behandelten Kranken kein Versagen erlebten. Besonders erfreulich waren jene Fälle, bei denen sich Reflexanomalien und Gangstörungen soweit zurückbildeten, daß volle Gehfähigkeit wieder erreicht wurde. Hiezu eine Krankengeschichte (Auszug):

K. B., 46 Jahre alt, auffallend gelbe Gesichtsfarbe, Hunterzunge, perivasculäre Blutungen am Augenhintergrund, über der Mitralis ein systolisches Geräusch. Lungen: o. B. Histaminrefraktäre Achylie des Magens. Leber- und Milzvergrößerung. Typisches Blutbild (siehe Fall 20, Tabelle II). Bilirubin erhöht. Temperatur 37,4. Puls: schlecht gefüllt, weich, aequal. Neurologisch: Parästhesien (Pelzigsein) an sämtlichen Fingern und Zehen. Ataxie. Fehlen der Patellar- und Achillessehnenreflexe. Babinski Pos. Oppenheim Pos. Lerie Pos.

Behandlung: 4,0 Campolon täglich 23 Tage lang, 4,0 Campolon jeden 2. Tag weitere 14 Tage. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus monatlich 2 mal je 2 ccm Pernämyl.

Neurologischer Befund bei Entlassung: Parästhesien fast völlig verschwunden, lediglich kurzdauerndes Taubheitsgefühl in den Fingerspitzen. Ataxie weitgehendst gebessert. Die Kranke, die vor der Behandlung gehunfähig war, kann ohne Unterstützung oder Hilfsmaßnahme wieder gehen, Patellar- und Achillessehnenreflexe normal auslösbar. Keine krankhaften Reflexe mehr feststellbar. Die Weiterbehandlung wurde außerhalb des Hauses in der von uns angegebenen Form durchgeführt. Eine Nachuntersuchung ergab keine Verschlechterung. Wir sehen ein volles Anhalten des Erfolges besonders, was die Gehfähigkeit anbelangt. Die Kranke kann wieder ihren täglichen Geschäften nachgehen und fühlt sich selbst voll leistungsfähig. Dankbarkeit lohnt unsere Strenge und Unnachgiebigkeit in der konsequenten Durchführung der Injektionstherapie, verbunden mit Gehübungen, Zielübungen, Massage, schwedischer Gymnastik. Gerade solche Erfolge ermutigen uns und bestärken unseren Optimismus, den wir mit Gänsslen und

Morawitz teilen. Nicht an letzter Stelle stehen die sozialen Vorteile, die wir damit schaffen können, wenn es uns gelingt, arbeitsunfähige Menschen wieder in den Arbeitsprozeß einzuschalten und ihnen dadurch die Möglichkeit zu geben, wieder mit eigener Hand ihren Lebensunterhalt zu erschaffen. Wenn auch die Mehrzahl unserer Kranken dem 6. und 7. Dezennium angehören, so dürfte dies mehr Zufall als allgemeine Regel sein. Das Manifestationsalter der Perniciösen Anämie liegt zwar relativ spät, gerade deswegen muß die Wiederherstellung der Leistungs- und Erwerbsfähigkeit bei Kranken mit Erscheinungen einer Myelose mit besonderer Mühe und Sorgfalt zu erstreben sein.

Die Weiterbeobachtung der von uns aus dem Krankenhaus entlassenen Kranken brachte uns sehr erfreuliche Resultate. Sie befinden sich größtenteils in Weiterbehandlung bei ihrem Hausarzt. Bei keinem Kranken stellte sich bis heute ein Recidiv ein. Blutkontrollen zeigten einen Durchschnittswert von 76 Hb. und 3,9 Millionen Erythrocyten. Das Allgemeinbefinden war durchwegs gut. Bei keinem Kranken mit Myelose war eine Zunahme seiner Beschwerden zu verzeichnen. Ich führe dieses Anhalten der Erfolge über eine relativ kurze Zeit ausschließlich auf unsere vorbereitenden Maßnahmen zurück. Genaueste Uebermittlung von klinischem Befund mit Blutstatus, der eingeschlagenen Therapie und eines Weiterbehandlungsplanes setzen den Arzt in der Praxis in die Lage, einen Perniciosakranken in Remission zu halten. Wir legen dabei auf den letzten Punkt den größten Wert. Der Plan enthält: Mittel, Dosis, Zeitraum der Injektionen, unterstützende Therapie. Wir erklären uns außerdem bereit, für die Aerzte, die durch Zeitmangel oder andere Gründe davon abgehalten werden, ein Blutbild anzufertigen, dies ambulant in unserem Hause zu tun. Die Frage nach dem Warum und Wozu bei diesen Maßnahmen liegt auf der Hand. Dazu zwingen uns die Erfahrungen, die wir bei Verfolgung des Schicksals unserer Perniciosakranken vor Uebernahme der Behandlung sammeln konnten. Warum werden so wenige Kranke außerhalb des Krankenhauses auf den rechten Weg gebracht? Grundlegend für einen Erfolg in der Praxis ist die Diagnose. Wenn auch seit Einführung der Lebertherapie eine wahre Flut von Veröffentlichungen durch die Fachblätter ging und das Perniciosaproblem nach jeder Richtung hin erneut aufgerollt wurde, so scheint dennoch das Bild dem Praktiker noch nicht in genügendem Maße bekannt zu sein. Denn nur bei einem ganz kleinen Teil unserer Patienten wurde die Diagnose Perniciöse Anämie gestellt. Morawitz schreibt von ähnlichen Beobachtungen. Unter allgemeinen Diagnosen wurden die Kranken eingewiesen. Die hauptsächlichsten: Herzleiden, Magenleiden, in einem Falle Leber- und Milzkrebs oder die vielsagende Feststellung eines

inneren Leidens. Teilweise waren die Kranken schon längere Zeit in Behandlung, auch bei verschiedenen Aerzten, um dann erst bei uns einer Diagnose und damit der richtigen Behandlung zugeführt zu werden. Ein weiterer, wichtiger Punkt ist — richtige Diagnose vorausgesetzt — das Einsetzen der entsprechender Therapie. Man kann auch heute noch den Einwand hören, daß die Lebertherapie die an sie geknüpften Hoffnungen nicht erfüllt habe. Das dürfte wohl seinen Grund darin haben, daß man sich über die Schwierigkeit der Behandlung hinweggetäuscht hat. Schulten sagt einmal: Es genügt nicht, einem Kranken mit Perniciöser Anämie einen Leberextrakt zu verschreiben und ihn dann seinem Schicksal zu überlassen. Er fordert genaue Ueberwachung des Kranken, Kontrolle des Blutbefundes, eventuell Erhöhung der Dosis oder eine Aenderung des Mittels, kurz gesagt: individuelle Therapie. Die Erfahrung lehrt, daß es nur selten gleiche Fälle mit gleichen Heilungsreaktionen gibt. Ein Beispiel soll den Schicksalsweg einer Perniciosakranken zeigen — ohne damit diesen Behandlungsweg zu verallgemeinern.

Die Kranke M. wird in schwerstem Zustand in das Krankenhaus eingeliefert. Sie gibt an, schon seit ungefähr 15 Jahren magenleidend zu sein. Vielfach wegen dieses Leidens ohne Erfolg behandelt. Vor drei Jahren wurde in unserem Hause bei der Kranken eine Perniciöse Anämie festgestellt. Es wurde damals eine gute Remission erzielt und die Kranke wieder zu ihrem Arzt entlassen. Anfangs sei es ihr ordentlich gegangen. Allmählich stellten sich die alten Beschwerden wieder ein: Sie sei sehr müde geworden, habe keinen Appetit mehr gehabt, die Gehfähigkeit habe so stark nachgelassen, daß sie wieder an das Bett gefesselt wurde, das Zungenbrennen sei wieder sehr quälend aufgetreten. Der Arzt habe ihr bei Aufnahme der Weiterbehandlung ein Magenpräparat verschrieben — aber ohne nähere Angaben über die Art des Einnehmens. Schon aus finanziellen Gründen sei sie sehr sparsam damit umgegangen. Eine Besserung sei nicht eingetreten. Anfangs sei der Arzt noch öfter zu ihr gekommen, dann hätten die Besuche immer mehr nachgelassen. Sie hätte auch nichts mehr verschrieben bekommen. Da sie ohne jede Pflege war, habe sich der Zustand immer mehr verschlechtert. Sie habe wohl gewußt, daß Leberkost für ihre Krankheit von Nutzen wäre, aber sie habe dafür kein Geld gehabt. Nach einigen Wochen habe sie einen anderen Arzt gerufen, der gerade im gleichen Hause einen Krankenbesuch machte. Dieser habe ihr Myrrhentinktur gegeben zum Einpinseln gegen das Zungenbrennen und erst auf ihren ausdrücklichen Hinweis auf ihre bösartige Blutarmut und ihren dringenden Wunsch, habe er ihr das gleiche Magenpräparat verschrieben, das der erstbehandelnde Arzt ihr schon gegeben hatte (Stomopson).

Das Mittel wurde wieder unregelmäßig und wahrscheinlich in weit ungenügender Menge eingenommen. Ihr Zustand sei dann so schlecht geworden, daß sie ihre letzte Rettung nur noch im Krankenhaus sah. Auf ihren Wunsch weist sie der Arzt wegen „Blutarmut" ein.

Wir hatten bei der Kranken zuerst den Widerstand gegen die Injektionen zu brechen. Sie weigerte sich in dem Glauben, ein „Flascherl Stomopson" würde die gleichen Dienste tun. Erst auf sehr ernste Ermahnungen hin erklärte sie sich zu Campoloninjektionen bereit. Und der Erfolg? Nach 14 Tagen schon blühte die Kranke förmlich auf. Sie erkennt ihre Fehler — leider auch die der behandelnden Aerzte — und ist uns für unsere Unnachgiebigkeit dankbar.

Der eine Fall zeigt, wie weit kritikloses Verordnen ohne Rücksicht auf den Einzelfall führen kann. Die übertriebene Reklame der chemischen Fabriken und die Vielzahl unwirksamer oder wenig wirksamer Präparate tun das ihre dazu, um noch mehr Verwirrung zu stiften. Es wäre traurig, wenn das Schicksal eines jeden Perniciosakranken dem obigen gleichen würde. Sicherlich ist das nicht der Fall, aber wir dürfen nicht verschweigen, daß die hohe Zahl der Fehldiagnosen viele Kranke von der richtigen Therapie ausschließt. Und gerade die Perniciöse Anämie ist eine Krankheit, bei deren Behandlung der Arzt, der unabhängig von Kliniken und Krankenhäusern arbeiten muß, die Gelegenheit zu schönen Erfolgen und damit zur Sicherung des in ihn gesetzten Vertrauens hat. So wie die Dinge allerdings heute liegen, ist nach unseren Erfahrungen — mit wenigen Ausnahmen — nur der Facharzt in der Lage, allen Forderungen, die ihm die Therapie eines Perniciosakranken stellt, restlos nachzukommen. Denn diese Therapie fordert ja nicht nur Beherrschung der Medikamente, sondern auch der Kostformen und der übrigen unterstützenden Maßnahmen. Selbst eine meisterhafte Beherrschung all dieser Dinge ist nicht ausreichend, wenn die individuelle Variation in der Anwendung fehlt, die aufgebaut ist in der Erfassung des ganzen Menschen.

Demnach gibt es für uns als Krankenhausärzte, die wir alle diagnostischen Hilfsmittel zur Verfügung haben, nur einen Weg, um das Schicksal eines Perniciosakranken erleichtern zu helfen: vertrauensvollste Zusammenarbeit mit dem Arzt der Praxis. Wir müssen eine strenge Forderung erheben: Unbedingte Einweisung in ein Krankenhaus! Denn diese ist heute noch die Voraussetzung für einen Heilerfolg. Der Kranke wird in der Anstalt — ähnlich dem Diabetiker — auf die für den Einzelfall notwendige Therapie eingestellt und geht nach einigen Wochen wieder in die Behandlung des Arztes zurück. Wir haben bei diesem Behandlungsweg die Möglichkeit, mit dem einweisenden Arzt in Fühlung zu kom-

men und können ihn für das diagnostische und therapeutische Problem bei der Perniciösen Anämie interessieren. Durch diesen Meinungsaustausch lenken wir die Aufmerksamkeit mehr wie bisher auf diese Erkrankung, die ja durch die Lebertherapie zu einer heilbaren wurde. Diese lebendige Verbindung mit dem Arzt der Praxis hilft uns dann, die in dem Krankenhaus erzielten Erfolge zu erhalten. Die oben angeführten Ergebnisse von Nachuntersuchungen liefern uns den Beweis. Wir unterstützen außerdem den Praktiker in der Weiterbehandlung, indem wir ihm bereitwilligst auf Wunsch die technischen Untersuchungen abnehmen (Blutbild, Serumwerte, Harn). Bei dieser Gelegenheit kommen wir mit den Patienten selbst wieder in Berührung und können uns von deren jeweiligem Befinden überzeugen.

Wenn wir den Gründen nachgehen, die ein so häufiges Versagen in der Praxis zur Folge haben, so stoßen wir auf die nur zu bekannten Schäden, die sich wahrem ärztlichen Handeln überhaupt in den Weg stellen. Hundert hemmende Paragraphen, ein Wall von Tinte und Papier zwischen Arzt und Patient (Lieck), die Hast um den Erwerb des Lebensunterhaltes, die Art der Einschätzung ärztlichen Handelns machen heute eine Krankenbehandlung illusorisch, die früher den Ruf des alten Hausarztes begründete. Wir wissen, daß im neuen deutschen Staate die Sorge um ein gesundes Volk wieder oberstes Gesetz ist und stehen alle im Banne der großen Umwälzung, die wieder ein härteres, widerstandsfähigeres Geschlecht erzieht. Wir hoffen, daß sie uns die Möglichkeit geben wird, unabhängiger von Hemmungen für eine gesunde Volksgemeinschaft zu kämpfen durch bessere Erfassung des einzelnen kranken Menschen.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Prof. Engelhard für die Uebernahme des Referates und für die wertvolle Beratung bei der Abfassung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

LEBENSLAUF.

Ich wurde am 24. 10. 1909 in Weißenburg i. B. geboren. Nach Besuch der dortigen Volksschule kam ich an das humanistische Gymnasium St. Anna in Augsburg. Im Jahre 1928 bestand ich die Reifeprüfung am humanistischen Gymnasium St. Stephan in Augsburg. 1930 legte ich in Marburg a. d. L. die medizinische Vorprüfung ab. Nach Bsuch der Universitäten Berlin und Wien bestand ich 1933 in München das Staatsexamen. Seither bin ich als Medizinalpraktikant auf der inneren Abteilung der Krankenhauses München rechts der Isar tätig.

LITERATUR.

Baron: Perniciosus anemia and tuberculosis; is there an antagonism? J. amer. med. Assoc. 1933.

Bence: Magen- und Lebertherapie. Wiener med. Wochenschrift 33, 38 39.

Boros: Die Behandlung der Anämien. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. 1932/42.

Braun: Ueber psychische Störungen und Hirnveränderungen bei Perniciöser Anämie. Med. Gesellschaft, Kiel, 12. 12. 1929.

Bramwell und Cabot: Zitiert nach Frank.

Bremer: Zitiert nach Lottig.

Brockbank: Zitiert nach Frank.

Castle: Zitiert nach Reimann.

Curschmann: Zitiert nach Schilling.

Deicher: Wie soll man in der Praxis die Perniciöse Anämie behandeln. Deutsche med. Wochenschrift. 1934. 37/1390.

Diehl-Kühnau: Ist Vitamin B_6 der therapeutisch wirksame äußere Faktor bei morbus Biermer. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1933. 176.

Engelhard: Erfahrungen mit der Neisser'schen Arsentherapie bei Perniciöser Anämie. Deutsches Archiv für klin. Med. 1924/144.

Ercklentz-Kaffler: Sind die Strangerkrankungen bei Perniciöser Anämie heilbar? Deutsche med. Wochenschrift 1931/31.

Fahr: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kritik der Lebertherapie bei Perniciöser Anämie. Deutsche med. Wochenschrift, 1931.

Fellinger und Klima: Untersuchungen über Anämien bei Lebercirrhose. Wiener klin. Wochenschrift Nr. 40.

Frank: Erblichkeit der Anaemia perniciosa und Beobachtung an eineiigen Zwillingen. Archiv für klin. Medizin, 1933, 175/1.

Gamma und Perrin: Zitiert nach Fellinger und Klima.

Gänsslen: Ein hochwirksamer injizierbarer Leberextrakt. Klin. Wochenschrift, 1930.

Gänsslen: Die Behandlung der Perniciösen Anämie. Therapie d. Gegenwart, 1934, Nr. 7.

Gloor: Zitiert nach Schulten.

Goudsmith und Hitzroth: Zitiert nach Neuburger.

Gutzeit und Hermann: Zur Wirkung von Magenstoffen auf die Perniciöse Anämie. Münchener med. Wochenschrift 1931/7.

Illing: Ueber eine besondere Form funiculärer Spinalerkrankung und deren Therapie. Münchener med. Wochenschrift, 1934/33.

Isaak: Zitiert nach Boros.

Kämmerer: Eosinophilie nach Leberbehandlung der Perniciösen Anämie. Münchener med. Wochenschrift 1933/15.

Keßler: Ueber psychische Störungen bei Perniciöser Anämie und ihr Verlauf bei Leberbehandlung. Wiener med. Wochenschrift 1933 Nr. 4.

Klemperer: Zitiert nach Boros.

Krause: Ueber das Versagen der Lebertherapie bei den funiculären Erkrankungen der Perniciösen Anämie. Klinische Wochenschrift 1929.

Kühnau: Ueber die Behandlung der Perniciösen Anämie mit Duodenalsaft. Münchener med. Wochenschrift 1933/45.

Lepper: Beiträge zur Perniciösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Lebertherapie. Inauguraldissertation 1933.

Leschke: Die Magentherapie leberrefraktärer Fälle von Perniciöser Anämie. Med. Klinik 1930.

Lobenstein: Ueber die Behandlung der Perniciösen Anämie mit Hepatopson pro injektione. Münchener med. Wochenschrift 1932/34.

Lottig: Zur Frage der Beeinflußbarkeit der Rückenmarkserkrankung bei Perniciöser Anämie durch Leberdiät. Münchener med. Wochenschrift 1930/20.

Meythaler: Erfahrungen mit Campolon in der Therapie der Perniciösen Anämie. Klinische Wochenschrift 1931/51.

Meulengracht: Verhütung und Behandlung der Rückenmarksstörungen bei Perniciöser Anämie. Klinische Wochenschrift 1931/30.

Morawitz: Kritik und Aufgaben der Anämiebehandlung. Deutsche medizinische Wochenschrift 1933, 15/560.

Morawitz: Agastrische Anämieen und ihre Beziehungen zur anaemia perniciosa. Archiv für Verdauungskrankheiten, 1930/47.

Morawitz: Zur Erkennung und Behandlung der Perniciösen Anämie. Münchener med. Wochenschrift 1930/14.

Murphy: The Advantages of intramusculer Inj. of a Solution of liver extrakt in the Treatment of pernicious anemia. Amer. I. med. sci 1933/186. 361—364.

Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931.

Naegeli: Ergebnisse einer Rundfrage über die Folgen der Lebertherapie. Fol. haemat. 1930/39.

Neuburger: Pancreas und Lebergallensystem in der Pathogenese der Anaemia Perniciosa. Zentralblatt klin. Medizin, 121/5/6.

Neuburger, Walterhöter, Plenge: Ueber einen Fall von Biermerscher Anämie mit schwerer Lebererkrankung. Archiv für klinische Medizin, 1928/159/576.

Norpoth: Depotbehandlung der Perniciösen Anämie mit Campolon. Münchener med. Wochenschrift, 1933/11.

Reimann, Salus, Weil: Das Verhalten des Castle'schen Fermentes bei der Anaemia Perniciosa und bei den aplastischen Anämien. IV. Untersuchungen zur Leberwirkung bei Anaemia Perniciosa. Zeitschrift für klinische Medizin, 1934/126.

Reimann-Sinek: Studien zur Aetiologie der Anaemia Perniciosa. 3. Mitteilung. Therapeutische Beeinflussung der Dünndarmflora. Zeitschrift für klinische Medizin, 117/3 u. 4.

Reimann-Fritsch: Die Wirksamkeitssteigerung der Leber nach Behandlung mit Magensaft. II. Untersuchungen zur Leberwirkung bei Anaemia Perniciosa. Zeitschrift für klinische Medizin, 1934, 126/4.

Reimann-Fritsch: Zur Therapie der Perniciösen Anämie. Ein Leber-Magenpräparat. Klinische Wochenschrift 1934/26.

Root: Zitiert nach Neuburger.

Schaumann: Zitiert nach Frank.

Scheidel: Ueber das Vorkommen, die Aetiologie, die Symptomatologie und den Verlauf der Perniciösen Anämie. Münchener med. Wochenschrift 1933/8.

Schlichting: Ergebnisse in der Behandlung der funiculären Medullose bei Perniciöser Anämie. Med. Klinik 1933/42.

Schilling: Gänsslens injizierbarer Leberextrakt. Ein neuer Beweis gegen Leberresistenz und für Beeinflußbarkeit der funiculären Medullose. Klinische Wochenschrift 1931.

Schilling: Die Zunahme der Perniciösen Anämie. Med. Klinik 1927/12 und 13.

Schlumm: Beitrag zur Frage der leberrefraktären Fälle von Anaemia Perniciosa. Zeitschr für klin. Medizin 1931/118/3 u. 4.

Schlumm: Behandlung der Perniciösen Anämie mit Leber. Klinische Wochenschrift 1932/33, 23.

Schottmüller: Weitere Erfahrungen mit der Lebertherapie der Perniciösen Anämie. Münchener med. Wochenschrift, 1929.

Schulten: Das Blutbild der Perniciösen Anämie in Leberremission. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1931/172/1.

Schulten: Differenzialdiagnose und Therapie der Anämieen in der Praxis. Münchener med. Wochenschrift, 80. Jahrgang, Nr. 10.

Tscherung: Zitiert nach Frank.

Umber und Holler: Zitiert nach Neuburger.

Ungley und Suzmann: Zitiert nach Frank.

A. dalla Volta: Ursachen fehlender Ansprechbarkeit auf die Lebertherapie bei Perniciöser Anämie. Bulb. Sci. med. 105, H. 1.

Wilkinson: The gastric secretion in pernicious anaemie. Quart. J. Med. 1932/Juli.

Winhöfer: Ein außergewöhnlicher Erfolg von Campolon bei schwerer funiculärer Myelose. Münchener med. Wochenschrift 1932/15.

Young: Neurologic features of p. a. J. amer. med. Assoc. 1932.